

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Ginecología y Obstetricia



TESIS DOCTORAL

**Aplicación de un algoritmo de exploración ecográfica del sistema
cardiovascular fetal mediante cortes axiales (ALEESCA)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Coral Bravo Arribas

Directores

Juan Antonio León Luis
Francisco Gámez Alderete
Luis Ortiz Quintana

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



APLICACIÓN DE UN ALGORITMO DE EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA DEL SISTEMA
CARDIOVASCULAR FETAL MEDIANTE CORTES AXIALES (ALEESCA)

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por

CORAL BRAVO ARRIBAS

Madrid, 2014.

APLICACIÓN DE UN ALGORITMO DE EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA DEL SISTEMA
CARDIOVASCULAR FETAL MEDIANTE CORTES AXIALES (ALEESCA)

Tesis presentada para optar al grado de

DOCTOR EN MEDICINA

en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense por

CORAL BRAVO ARRIBAS

Dirigida por los Dres. :

D. Juan Antonio León Luis

D. Francisco Gámez Alderete

D. Luis Ortiz Quintana

Madrid 2014

EL DR. D. JUAN ANTONIO LEÓN LUIS, DOCTOR EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.



CERTIFICA: Que la memoria titulada “Aplicación de un algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal mediante cortes axiales (ALEESCA)”, presentada por Dña. Coral Bravo Arribas, ha sido realizada bajo mi co-dirección.

Examinado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y defensa como Tesis doctoral.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid a enero de 2014

VºBº El Director

EL DR. D. FRANCISCO GÁMEZ ALDERETE, DOCTOR EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.



CERTIFICA: Que la memoria titulada “Aplicación de un algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal mediante cortes axiales (ALEESCA)”, presentada por Dña. Coral Bravo Arribas, ha sido realizada bajo mi co-dirección.

Examinado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y defensa como Tesis doctoral.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid a enero de 2014

VºBº El Director

EL DR. D. LUIS ORTIZ QUINTANA, PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID.



CERTIFICA: Que la memoria titulada “Aplicación de un algoritmo de exploración ecográfica del
sistema cardiovascular fetal mediante cortes axiales (ALEESCA)” presentada por Dña. Coral Bravo
Arribas, ha sido realizada bajo mi co-dirección.

Examinado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y defensa como Tesis
doctoral.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid a enero
de 2014

VºBº El Director

El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral ha sido realizado en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) PI081712 y PI13/02769.

AGRADECIMIENTOS

Es mi deseo agradecer en estas líneas a quienes han puesto su granito de arena o su montaña para llevar a cabo este proyecto de tesis doctoral. Todos son importantes porque todos han aportado algo a lo largo del camino.

A mis maestros, que son muchos, en estos pasados años en los que me formé como residente, a ellos les debo la inquietud por aprender, por mejorar y el transmitirme esa responsabilidad que reside en las cosas que hacemos como médicos.

A mis compañeros de residencia, que han sido el mejor sustrato en el que crecer, con especial mención a Raquel y Yolanda y a mis residentes pequeñas que me ayudaron tanto cuando esta tesis estaba en sus inicios.

A mis directores de tesis, el Prof. Ortiz, el Dr. Gámez y el Dr. León, por dar el paso de atreverse a guiarme en este camino que ha sido largo. Especialmente debo mis agradecimientos al Dr. León que ha luchado por transmitirme siempre la curiosidad por saber, la bondad de las cosas bien hechas y el tesón necesario para llevarlas a cabo. Por no escatimar un minuto de su tiempo en prestarme la ayuda que necesitaba, gracias.

A mis compañeros, de la Unidad de Medicina Fetal del Gregorio Marañón, Juan, Ricardo, Paco, Eugenia, que tanto se han esforzado por enseñarme a aprender y que se han portado conmigo como mentores y amigos.

Y como no podía ser de otra forma, el mayor de los agradecimientos es para mi familia, mis padres, Alicia y Juanjo y mi hermano, Adrián. A ellos les debo la persona que soy, porque me han dado más de lo que podía pedir, han soportado estoicamente mis días guerreros y nunca han perdido la fe en mí.

A todos ellos y a los que no están aquí pero saben que están, gracias.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS (por orden alfabético)

3VT	Tres vasos-tráquea
AIUM	American Institute of Ultrasound in Medicine
ALARA	As low as reasonably achievable
ALEESCA	Algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal
ANOVA	Análisis de la varianza
ASD	Arteria subclavia derecha
ASDA	Arteria subclavia derecha aberrante
CA	Circunferencia abdominal
CC	Cardiopatías congénitas
CCI	Coeficiente de correlación intraclase
CIV	Comunicación interventricular
DA	Ductus arterioso
DBP	Diámetro biparietal
DT	Desviación típica
DV	Ductus venoso
EEUU	Estados Unidos
FUR	Fecha de última regla
HGUGM	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
ILE	Interrupción legal del embarazo
IMC	Índice de masa corporal
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
LF	Longitud de fémur
MI	Mechanical Index
p	Grado de significación estadística
PC	Población de Consulta Ambulatoria
PCP	Población de Casos Patológicos
PFE	Peso fetal estimado
PRF	Pulse repetition frequency
PVCSI	Persistencia de vena cava superior izquierda
PVUD	Persistencia de vena umbilical derecha
RM	Resonancia magnética
SESEGO	Sección Ecográfica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
TGA	Transposicion de grandes arterias
TI	Termal Index
TSVD	Tracto de salida del ventrículo derecho
TSVI	Tracto de salida del ventrículo izquierdo
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VPD	Vena porta derecha
VPI	Vena porta izquierda
VPP	Vena porta principal
VSH	Venas suprahepáticas
VU	Vena umbilical

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1.RESUMEN	1
2.INTRODUCCIÓN	6
2.1.FUNDAMENTOS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR	7
2.1.1.Establecimiento del área cardiogénica	8
2.1.2.Formación de estructuras cardiovasculares	8
2.1.3.Tabicamiento de cavidades	11
2.1.4.Formación de las válvulas cardiacas	14
2.1.5.Formación de estructuras vasculares y timo	14
2.2.RELEVANCIA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS	22
2.3.EVOLUCIÓN DE LA EXPLORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR FETAL	27
2.3.1.Evolución del estudio ecográfico de la circulación hepática fetal	27
2.3.2.Evolución de la exploración ecocardiográfica fetal	32
2.3.3.Evaluación ecográfica del timo fetal	37
2.3.4.Evaluación ecográfica de las arterias subclavias fetales	39
2.4.DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO DE EXPLORACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR FETAL MEDIANTE CORTES AXIALES (ALEESCA)	41
2.4.1.Corte ecográfico I. Seno portal	44
2.4.2.Corte ecográfico II. Ductus venoso	47
2.4.3.Corte ecográfico III. Venas suprahepáticas	49
2.4.4.Corte ecográfico IV. Cuatro cámaras cardiacas	50
2.4.5.Corte ecográfico V. Tracto de salida del ventrículo izquierdo	53
2.4.6.Corte ecográfico VI. Tracto de salida del ventrículo derecho	54
2.4.7.Corte ecográfico VII. Tres vasos-tráquea	55
2.4.8.Corte ecográfico VIII. Timo fetal y Thy-Box	58
2.4.9.Corte ecográfico IX. Arterias subclavias	59
3.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	62
3.1.HIPÓTESIS	63
3.2.OBJETIVOS	65
4.MATERIAL Y MÉTODOS	67
4.1.DISEÑO DEL ESTUDIO	68
4.2.ÁMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO	69
4.3.POBLACIÓN DE ESTUDIO	71
4.4.SELECCIÓN DE PACIENTES	71
4.4.1.Criterios de inclusión	72
4.4.2.Criterios de exclusión	72
4.4.3.Criterios de inclusión para el estudio interobservador en la Población Control	73
4.5.VARIABLES	73

4.5.1. Variables predictoras o independientes	73
4.5.2. Variables de resultado o dependientes	74
4.6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	76
4.7. FASES DEL ESTUDIO Y PAUTAS DE ANALISIS	77
4.8. RECOGIDA DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
4.8.1. Recogida de datos	78
4.8.2. Análisis estadístico de los datos	79
4.9. MODO DE TRABAJO	83
4.10. DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA APLICACIÓN PRÁCTICA DEL ALGORITMO	84
4.11. ASPECTOS TÉCNICOS Y ÉTICOS	85
4.11.1. Aspectos técnicos	85
4.11.2. Aspectos éticos	86
5. RESULTADOS	88
5.1. ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD DE ALEESCA	89
5.1.1. Descripción de la población:	89
5.1.2. Análisis de concordancia interobservador para porcentaje de visualización y tiempo de exploración	90
5.1.3. Análisis concordancia interobservador de la medidas tónicas fetales obtenidas por ecografía a nivel del Corte VIII: Thy-Box de ALEESCA	92
5.2. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD DE ALEESCA	94
5.2.1. Descripción de la población PC	94
5.2.2. Análisis descriptivo	96
5.2.3. Análisis de la relación entre los factores maternos, relacionados con la gestación y ecográficos	99
5.2.4. Análisis descriptivo	102
5.3. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD EN LA POBLACIÓN DE AMPLIACIÓN POR EDAD GESTACIONAL	105
5.3.1. Descripción de la población	105
5.3.2. Análisis descriptivo	108
5.4. UTILIDAD CLÍNICA DE ALEESCA. POBLACIÓN DE CASOS PATOLÓGICOS	111
5.4.1. Descripción de la población	111
5.4.2. Porcentaje de cortes afectos entre el total de cortes explorados en la PCP	112
5.4.3. Distribución de las anomalías más frecuentes	115
5.4.4. Análisis de la relación entre la presencia de un corte afecto y la posibilidad de que otros cortes estén afectos en el estudio de las anomalías cardiovasculares, en la PCP	119
5.4.5. Estimación de las anomalías cardiovasculares que ALEESCA <i>diagnostica, confirma y complementa</i> en comparación con la exploración básica y extendida.	121
6. DISCUSIÓN	127
6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN	131
6.2. ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD DE ALEESCA	133

6.2.1.Evaluación de la concordancia interobservador para visualización y tiempo de exploración	133
6.2.2.Concordancia interobservador en las medidas de los diámetros del Thy-Box	134
6.3.ESTUDIO DE FACTIBILIDAD DE ALEESCA (POBLACIÓN CONTROL)	136
6.3.1.Porcentaje de visualización de los cortes que componen ALEESCA y uso de técnicas complementarias	136
6.3.2.Tiempo de exploración de ALEESCA	142
6.3.3.Análisis de la relación de los factores maternos, relacionados con la gestación y ecográficos con el porcentaje de visualización y el tiempo de exploración	144
6.3.4.Análisis descriptivo de la distribución porcentual de la morfología del seno portal y las medidas del Thy-box	146
6.3.5.Análisis descriptivo de las medidas tímicas fetales obtenidas por ecografía a nivel del Corte VIII: Thy-Box de ALEESCA	147
6.4.ESTUDIO DE FACTIBILIDAD EN LA POBLACIÓN DE AMPLIACIÓN POR EDAD GESTACIONAL	149
6.4.1.Descripción de la población	149
6.4.2.Análisis descriptivo de la visualización de ALEESCA y tiempo de exploración empleado en los grupos de ampliación de edad gestacional	150
6.5.UTILIDAD CLÍNICA DE ALEESCA	152
6.5.1.Descripción de la población	152
6.5.2.Porcentaje de cortes afectos entre el total de cortes explorados en la PCP	153
6.5.3.Distribución de las anomalías más frecuentes	159
6.5.4.Análisis de la relación entre la presencia de un corte afecto y la posibilidad de que otros cortes estén afectos en el estudio de las anomalías cardiovasculares, en la PCP	169
6.5.5.Estimación de las anomalías cardiovasculares que ALEESCA <i>diagnostica, confirma y complementa</i> en comparación con la exploración básica y extendida.	172
6.5.6.Valor del interés de un estudio cada vez más extendido del sistema cardiovascular fetal en un mismo algoritmo	176
6.6.PROPUUESTAS CLÍNICAS PARA EL USO DE ALEESCA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	179
6.7.DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	180
6.8.NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	182
7.CONCLUSIONES	183
8.ANEXOS	1875
9.PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA	201
9.1.PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN FINANCIADOS	202
9.2.PUBLICACIONES INTERNACIONALES	202
9.3.PUBLICACIONES NACIONALES	203
9.4.COMUNICACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES	204
9.5.COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES	205
10.BIBLIOGRAFÍA	206

INDICE DE FIGURAS

página

Figura 1. Embrión de 18 días.....	8
Figura 2. Posicionamiento de la cavidad pericárdica y el tubo cardiaco en desarrollo.....	9
Figura 3. Formación del tubo cardiaco único.....	9
Figura 4. Formación del asa cardiaca.....	9
Figura 5. Corte frontal del corazón de un embrión de 30 días.....	10
Figura 6. Principales vasos sanguíneos en un embrión.....	10
Figura 7. Septo atrial.....	12
Figura 8. Secciones coronales que muestran el desarrollo de las aurículas.....	12
Figura 9. Corte frontal del corazón (35 días).....	13
Figura 10. Corte frontal del corazón de un embrión de 7 semanas.....	13
Figura 11. Desarrollo de las almohadillas conotruncales y cierre del foramen interventricular.....	13
Figura 12. Dos etapas del desarrollo del seno venoso.....	15
Figura 13. Arterias y venas principales intraembrionarias al final de la cuarta semana.....	16
Figura 14. Arcos aórticos al final de la cuarta semana.....	16
Figura 15. Arcos aórticos y aortas dorsales antes de adoptar el patrón vascular definitivo.....	17
Figura 16. Esquema de las grandes arterias en el adulto.....	17
Figura 17. Embriogénesis tímica a partir del 3º arco faríngeo a partir de la 5ª semana.....	18
Figura 18. Proceso de migración del tejido tímico hasta alcanzar su localización habitual.....	18
Figura 19. Desarrollo de las venas umbilicales y vitelinas durante la 4ª (A) y 5ª (B) semanas.....	19
Figura 20. Desarrollo de la vena cava inferior, vena ácigos y vena cava superior.....	20
Figura 21. Esquema anatómico de la vascularización hepática fetal.....	28
Figura 22. Imágenes ecográficas de la vascularización aferente hepática tomadas del original de Chinn et al. 1982.....	29
Figura 23. Imagen ecográfica del plano de corte del seno portal según Kivilevitch et al.....	29
Figura 24. Imágenes ecográficas correspondientes a las distintas morfologías descritas del seno portal fetal.....	30
Figura 25. Imágenes ecográficas mediante Doppler color de la circulación hepática fetal normal según Yagel et al. 2001.....	31
Figura 26. Imagen esquemática del plano de cuatro cámaras según Allan et al. y descripción de las características que deben observarse en casos de normalidad.....	32
Figura 27. Esquema de los cortes ecográficos incluidos en la exploración “extendida” según Achiron et al.....	34
Figura 28. Esquema e imagen ecográfica del corte de “tres vasos” según Yoo et al.....	35
Figura 29. Esquema de los cinco cortes transversos de Yagel.....	36
Figura 30. Esquema ilustrativo e imágenes ecográficas del timo fetal y sus diferentes formas de medida.....	39
Figura 31. Imagen ecográfica del mediastino superior que muestra ambas arterias subclavas derecha (ASD).....	40
Figura 32. Esquema del algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal ALEESCA.....	41
Figura 33. Esquema ilustrativo de la ubicación de los nueve cortes axiales que forman el algoritmo ALEESCA.....	42
Figura 34. Esquema anatómico de la vascularización hepática fetal.....	44
Figura 35. Imágenes de los planos ecográficos transversos del abdomen fetal.....	45
Figura 36. Esquema ilustrativo del Corte ecográfico I de ALEESCA.....	46
Figura 38. Corte ecográfico I de ALEESCA.....	47
Figura 39. Esquema ilustrativo del corte ecográfico II de ALEESCA.....	48
Figura 40. Esquema que ilustra el gradiente de presiones sanguíneas entre el sistema umbilicoportal y el DV.....	48
Figura 41. Anatomía de la vascularización hepática convencional macro y microscópica.....	49
Figura 42. Esquema ilustrativo del corte ecográfico III de ALEESCA.....	50
Figura 43. Ilustración de la metodología de obtención del corte de cuatro cámaras o Corte IV de ALEESCA.....	51
Figura 44. Esquema ilustrativo del Corte ecográfico IV de ALEESCA.....	51
Figura 45. Imagen del Corte IV de ALEESCA aplicando la técnica Doppler color.....	52
Figura 45. Imagen en plano longitudinal del Corte IV de ALEESCA.....	52
Figura 47. Ilustración de la metodología de obtención de los cortes cardiacos IV a VI de ALEESCA.....	53

Figura 48. Esquema ilustrativo de los cortes ecográficos V y VI de ALEESCA.....	54
Figura 49. Imágenes ecográficas con Doppler color de los cortes V y VI de ALEESCA.....	55
Figura 50. Esquemas e imágenes en plano longitudinal del Corte V y VI de ALEESCA..	55
Figura 51. Esquema ilustrativo del corte ecográfico VII de ALEESCA.....	56
Figura 52. Imágenes ecográficas del corte de tres vasos-tráquea o Corte VII de ALEESCA.	57
Figura 53. Imágenes anatómicas del timo	58
Figura 54. Esquema ilustrativo del corte ecográfico VIII de ALEESCA.....	59
Figura 55. Esquema ilustrativo del corte ecográfico IX de ALEESCA.....	60
Figura 56. Imagen del arco aórtico (Ao) en plano longitudinal.).....	61
Figura 56. Área Sanitaria 1.....	69
Figura 57. Distribución de las poblaciones de estudio.....	71
Figura 58. Diagrama de flujo del modo de trabajo durante el estudio	83
Figura 59. Distribución de las poblaciones de estudio.....	111
Figura 60. Esquema de los cortes I-III de ALEESCA e imágenes ecográficas de las patologías más frecuentemente detectadas.....	116
Figura 61. Esquema de los cortes ecográficos de ALEESCA IV-VII e imágenes ecográficas de sus anomalías más comunes.....	118
Figura 62. Esquema de los Cortes VIII y IX de ALEESCA e imágenes ecográficas de sus anomalías más frecuentes.	119
Figura 63. Esquema del algoritmo ALEESCA en su cortes equivalentes en RM fetal.	126
Figura 64. Tipos morfológicos de seno portal	146
Figura 65. Estimación del diámetro transversal del timo.....	148

INDICE DE TABLAS**Página**

Tabla 1. Elementos de visualización obligada en el corte ecográfico de cuatro cámaras	33
Tabla 2. Lista básica de comprobación en el corte de tres vasos-tráquea (3VT).....	36
Tabla 3. Lista básica de comprobación en el corte de tres vasos-tráquea (3VT).....	77
Tabla 4. Significación del grado concordancia en función del resultado del índice de Kappa o del coeficiente de correlación intraclass.....	80
Tabla 5. Descripción de los nueve cortes que componen ALEESCA.....	84
Tabla 6. Descripción de las variables maternas, relacionadas con la gestación, con la exploración ecográfica y perinatales de las gestantes del grupo de estudio interobservador.	89
Tabla 7. Resultados del índice de Kappa interobservador para las variables visualización y uso de técnicas complementarias.....	90
Tabla 8. Concordancia interobservador en las medidas del Thy-Box.	92
Tabla 9. Descriptiva de las diferencias encontradas en los diámetros tímicos en el estudio interobservador.	92
Tabla 10. Descripción de las variables clínicas maternas, relativas a la gestación y al estudio ecográfico en el grupo de PC.	95
Tabla 11. Descripción de las variables perinatales en el grupo de PC.	96
Tabla 12. Frecuencia de visualización y empleo de técnicas complementarias para cada corte de ALEESCA.	97
Tabla 13. Descripción de las técnicas complementarias utilizadas en cada corte de ALEESCA.	98
Tabla 14. Distribución de las frecuencias de visualización por cortes.....	98
Tabla 15. Asociación entre visualización completa o incompleta de ALEESCA y variables a estudio.	100
Tabla 16. Asociación entre el tiempo de exploración y variables maternofetales.	101
Tabla 17. Análisis múltiple de los factores que pueden afectar el tiempo de exploración.	102
Tabla 18. Distribución porcentual de los tipos morfológicos de seno portal en el grupo de PC.....	102
Tabla 19. Medidas de los diámetros anteroposterior y transversal del Thy-Box en los fetos de la PC.....	103
Tabla 20. Descripción de las variables clínicas maternas.....	106
Tabla 21. Descripción de las variables relativas al estudio ecográfico.	107
Tabla 22. Descripción de las variables perinatales.	107
Tabla 23. Resultados de frecuencia de visualización y empleo de técnicas complementarias para cada corte de ALEESCA en los grupos de gestaciones sanas de menos de 19 semanas y más de 22 semanas.	108
Tabla 24. Descripción de las técnicas complementarias utilizadas en cada corte de ALEESCA en los grupos de gestaciones sanas de menos de 19 semanas y más de 22 semanas.....	109
Tabla 25. Distribución del origen de las pacientes de la población PCP y pacientes seleccionadas por patología tras aplicación de ALEESCA.	111
Tabla 26. Resultados de las variables perinatales del grupo PCP.	112
Tabla 27. Frecuencia de cortes afectos en la exploración mediante ALEESCA de los casos patológicos desde un punto de vista cardiovascular.	114
Tabla 28. Posibles tasas de detección para los cortes de ALEESCA. Su lectura apropiada comienza en el Corte IV y se extiende a derecha e izquierda conforme se van añadiendo cortes a la exploración.....	115
Tabla 29. Hallazgos ecográficos patológicos cardiovasculares más frecuentes en los Cortes I-III: sistema venoso hepático.	115
Tabla 30. Hallazgos ecográficos patológicos cardiovasculares más frecuentes en los Cortes IV-VII: corazón.	117
Tabla 31. Hallazgos ecográficos patológicos cardiovasculares más frecuentes en los Cortes VIII-IX: Thy-Box y arterias subclavas fetales.	118
Tabla 32. Frecuencia de asociación entre un corte afecto y uno o más cortes afectos a otros niveles. Se observan en rojo los valores de frecuencia de asociación que sobrepasan el 50%.	120
Tabla 33. Distribución de las anomalías cardiovasculares diagnosticadas y su posibilidad de ser detectadas mediante la exploración básica (amarillo), extendida (naranja), modelo de Yagel (rojo) y mediante el uso de ALEESCA (verde).....	123
Tabla 34. Resumen de los trabajos publicados en relación a la visualización del timo fetal a lo largo de la gestación.....	139
Tabla 34. Frecuencia de visualización ecográfica de la arteria subclavia derecha en segundo trimestre.....	141
Tabla 36. Comparativa de las características de la aplicación clínica de los estudios ecocardiográficos....	143

Tabla 37. Distribución de los tres tipos morfológicos de seno portal según los trabajos publicados.	146
Tabla 38. Distribución de los casos patológicos evaluados mediante ALEESCA.	174
Tabla 39. Resultados de validez de los diferentes protocolos de ecocardiografía en el diagnóstico de cardiopatías congénitas.	176
Tabla 40. Anomalías más comunes del sistema venoso hepático fetal en nuestro estudio y en relación a otras series publicadas. Cortes ALEESCA I-III.	191
Tabla 41. Anomalías más comunes del corte de tres vasos tráquea en nuestro estudio y en relación a otras series publicadas. Corte ALEESCA VII.	193
Tabla 42. Distribución de los tipos de defectos más comunes del corte de tres vasos tráquea según las series publicadas. Corte ALEESCA VII.	195
Tabla 43. Anomalías relacionadas con la vena innominada en el Corte VIII de ALEESCA (Thy-Box) en relación a otras series.	196
Tabla 44. Hallazgos del corte VIII: Hipoplasia tímica en la literatura en relación a la a distintas condiciones patológicas. Corte VIII de ALEESCA: Thy-Box.	197
Tabla 45. Relación de la arteria subclavia derecha aberrante (ASDA) en segundo trimestre con las aneuploidías, según las distintas series. Corte IX de ALEESCA: arterias subclavias.	199
Tabla 46. Relación de la arteria subclavia derecha aberrante (ASDA) en segundo trimestre con las cardiopatías congénitas, según las distintas series. Corte IX de ALEESCA: arterias subclavias.	200

INDICE DE GRAFICOS

página

Gráfico 1. Diseño del estudio	68
Gráfico 2. Diagrama de cajas de la distribución del tiempo de exploración para la aplicación del ALEESCA en función del explorador.	91
Gráfico 3. Gráficos de Bland-Altman para las medidas del diámetro anteroposterior (izquierda) y transversal (derecha) del Thy-box. Las líneas azules representan la media de las diferencias de diámetro entre ambos observadores. Las líneas rojas representan los intervalos de confianza.	93
Gráfico 4. Diagrama de cajas de la distribución del tiempo de exploración para la aplicación del ALEESCA.	99
Gráfico 5. Gráfico de puntos de la distribución de las medidas del diámetro anteroposterior (A) y transversal (B) del Thy-Box en el grupo de PC.	103
Gráfico 6. Diagrama de cajas de la distribución del tiempo de exploración necesario para la aplicación del ALEESCA en gestaciones sanas menores de 19 semanas (A) y mayores de 22 semanas (B).	110
Gráfico 7. Gráfico de sectores que muestra la frecuencia de detección de cortes ecográficos afectados de forma aislada.	113
Gráfico 8. Gráfico de sectores que muestra la frecuencia de detección de cortes ecográficos afectados en conjunto.	113

1. RESUMEN

1. RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

La evaluación ecográfica del crecimiento y desarrollo fetales durante el embarazo constituye uno de los pilares fundamentales del control prenatal en nuestro medio. Este control es de especial importancia ante la presencia de anomalías fetales. Entre ellas, las cardiopatías congénitas representan un número sustancial y por su frecuencia e importancia clínica se asocian a repercusiones más o menos graves en múltiples contextos, médico, social, familiar y económico. Precisamente estos factores son los que han motivado el desarrollo de programas de cribado para las mismas durante el control del embarazo.

Al mismo tiempo, en los últimos años, el progreso en la tecnología ecográfica se ha visto acompañado de nuevas estrategias, cada vez más exigentes para la evaluación ecográfica del corazón fetal durante el embarazo. En estas estrategias, la tónica dominante ha sido la incorporación paulatina de nuevos cortes ecográficos axiales sobre los cortes más básicos descritos en los años 80, cuya finalidad reside en aumentar la capacidad diagnóstica de la prueba.

Con la intención de diseñar una estrategia renovada de exploración sistemática del sistema cardiovascular del feto durante el segundo trimestre, que se extienda más allá del corazón, hemos diseñado el algoritmo de exploración que se detalla en esta Memoria. El algoritmo de cortes axiales ALEESCA se compone de 9 cortes ecográficos axiales entre los que se incluyen los cortes recogidos en la metodología recomendada por las guías de práctica clínica actuales (5 cortes axiales desde el situs visceral a los vasos mediastínicos) y además, se caracteriza por incorporar nuevos cortes caudales y craneales que permitan la exploración de las áreas cardiovasculares relevantes adyacentes al corazón.

La finalidad de este trabajo es evaluar la reproducibilidad y factibilidad clínicas de ALEESCA con el fin de poder incorporarlo a la práctica clínica habitual.

Para ello se ha diseñado un estudio observacional de corte transversal sobre una población de 157 gestantes, y un total de 184 fetos (82,8% únicos y 17,1% gemelares) entre las 19 y 22 semanas de embarazo, sin anomalías fetales aparentes. Sobre esta población, se han analizado los resultados de reproducibilidad interobservador y las variables relativas a la factibilidad (visualización adecuada de cada corte ecográfico y tiempo de exploración necesario para su obtención). De forma complementaria, se han analizado estos mismos resultados para gestaciones con edades gestacionales por encima y por debajo del grupo control.

Sin olvidar que el objetivo de este trabajo es evaluar factibilidad, hemos realizado una aproximación a la posible utilidad clínica, entendida como capacidad diagnóstica de ALEESCA para la detección de anomalías cardiovasculares en un grupo de 67 fetos afectados.

Los resultados sugieren que ALEESCA es reproducible en la práctica, con valores de índice de Kappa muy cercanos o iguales a la unidad en función de los cortes ecográficos y con pequeñas diferencias en el tiempo de exploración. Por otra parte, los resultados de visualización y tiempo de exploración que justifican la factibilidad del algoritmo sugieren que su aplicación en la práctica clínica es posible en comparación con otras metodologías actualmente vigentes.

En conjunto, el empleo de ALEESCA podría contribuir a un cambio en la sistematización de la exploración cardiovascular fetal aportando nuevos datos sobre territorios vasculares que no se evalúan de forma habitual. La exploración de estos territorios podría, no sólo aumentar la capacidad diagnóstica, sino que considerando el sistema cardiovascular del feto como una única entidad cuyas partes están interrelacionadas, podría mejorar y complementar la comprensión global de los defectos que lo involucran.

ABSTRACT

Ultrasound evaluation of fetal growth and development during pregnancy is one of the main bases of prenatal care in our country. This control is particularly important in the presence of fetal anomalies. Among them, congenital heart disease represents a substantial number and its frequency and clinical significance are associated with variable serious implications in multiple context, medical, social, familial and economic environments. Precisely, these factors have motivated the development of screening programs to detect it during pregnancy.

At the same time, in recent years, progress in ultrasound technology has been accompanied by new strategies, increasingly demanding for ultrasound evaluation of the fetal heart during pregnancy. In these strategies, the dominant trend has been the gradual incorporation of new axial ultrasound sections on basic views described in the 80s, whose purpose lies in increasing the diagnostic power of the test.

In order to design a renewed strategy for systematic exploration of the cardiovascular system of the fetus during the second trimester, extending beyond the heart, we designed the scanning algorithm detailed in this work. The algorithm, CASSEAL, consists of 9 sonographic axial views which include some views contained in the methodology recommended by current clinical practice guidelines (5 axial slices from the visceral situs to mediastinic vessels) and also it incorporates new views, caudal and cranial to these ones, to allow exploration of relevant cardiovascular areas adjacent to the heart.

The purpose of this study was to evaluate the reproducibility and clinical feasibility of CASSEAL in order to incorporate it into clinical practice.

For this purpose, we have designed a cross-sectional observational study on a population of 157 pregnant women, and a total of 184 fetuses (82.8% singleton pregnancies and 17.1% twins) between 19 and 22 weeks of pregnancy without apparent fetal anomalies. In this population, we have analyzed the results of interobserver agreement and variables concerning the feasibility

(adequate visualization of each view and time required to obtain them). Complementarily, we have analyzed these same results for pregnancies with gestational ages above and below the control group.

Without forgetting that the aim of this work is to assess feasibility, we have made an approach to the possible clinical utility, understood as CASSEAL diagnostic ability to detect cardiovascular abnormalities in a group of 67 affected fetuses.

The results suggest that CASSEAL is reproducible in practice, with Kappa values very close or equal to unit according to the sonographic visualization and small differences in exploration time. Moreover, the results of visualization and exploration time suggest its application in clinical practice is possible in comparison to other methods currently in use.

Overall, the use of CASSEAL could contribute to a change in the systematic exploration of the fetal cardiovascular system providing new data on vascular territories that are not routinely evaluated. The exploration of these areas may not only increase the diagnostic capability, but considering the cardiovascular system of the fetus as a single entity whose parts are interrelated, can enhance and complement the overall compression of the defects involving it.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. FUNDAMENTOS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El periodo embrionario se extiende desde la 3ª semana hasta la 8ª de desarrollo y es el lapso en el cual cada una de las tres hojas germinativas del embrión, ectodermo, mesodermo y endodermo, da origen a sus propios tejidos y sistemas orgánicos. Concretamente, es el mesodermo el que da origen al sistema vascular, compuesto por el corazón, las arterias, las venas, los vasos linfáticos y todas las células sanguíneas y linfáticas. Además, origina el sistema urogenital: riñones, gónadas y sus conductos.

Para la descripción de los acontecimientos que tienen lugar durante el desarrollo embrionario, en lo que se refiere a la formación del sistema cardiovascular y sus órganos adyacentes, seguiremos el esquema planteado en los textos que se citan a continuación, con algunas modificaciones.

Sadler TW. Embriología especial: sistema cardiovascular. In: Wilkins LW (ed). Langman. Embriología médica con orientación clínica, 8ª edn. Editorial Médica Panamericana: Madrid, 2007, pp 165-202¹; y Schoenwolf G. Development of the vasculature. In: Larsen's Human Embriology, 4th edn. Churchill Livingstone, 2009, pp 407-408². Las figuras que la acompañan han sido igualmente modificadas de las originales con el fin de adaptarse a los pasos evolutivos que se van describiendo.

Los acontecimientos que se describen a continuación siguen este esquema:

Establecimiento del área cardiogénica

Formación de estructuras cardiovasculares

Tabicamientos

Formación de las válvulas

Formación de estructuras vasculares y timo

2.1.1. Establecimiento del área cardiogénica

El sistema vascular del embrión humano aparece hacia la mitad de la 3ª semana. Las células cardíacas progenitoras se encuentran ubicadas inmediatamente laterales a la línea primitiva, a través de la cual migrarán. Las células avanzan cranealmente y se disponen rostrales a la membrana bucofaríngea y a los pliegues neurales (Figura 1).

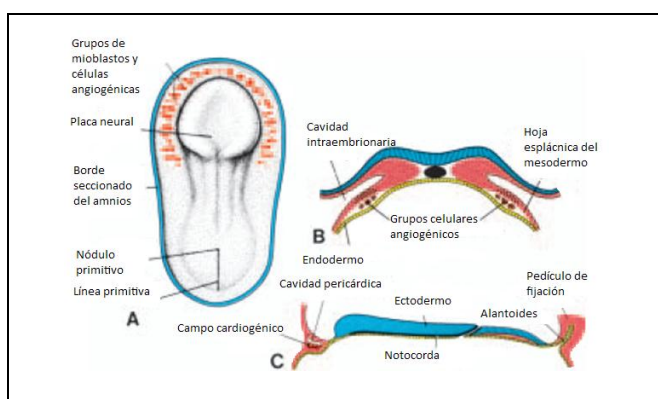


Figura 1. Embrión de 18 días. A. Vista dorsal. **B.** Corte transversal que muestra la posición de los acúmulos angiogénicos en el mesodermo. **C.** Corte cefalocaudal que muestra la posición de la cavidad pericárdica y el campo cardiogénico.

El endodermo faríngeo subyacente las induce para formar mioblastos cardíacos. Los angioblastos o células endocárdicas proliferan y coalescen para formar acúmulos que se unen y constituyen un tubo revestido de endotelio rodeado por mioblastos con forma de herradura, también llamado campo cardiogénico. A ambos lados otros acúmulos de células forman un par de vasos

longitudinales, las aortas dorsales. En un periodo ulterior, estos vasos se conectan, por medio de los arcos aórticos, con la región en forma de herradura que formará el tubo cardíaco.

2.1.2. Formación de estructuras cardiovasculares

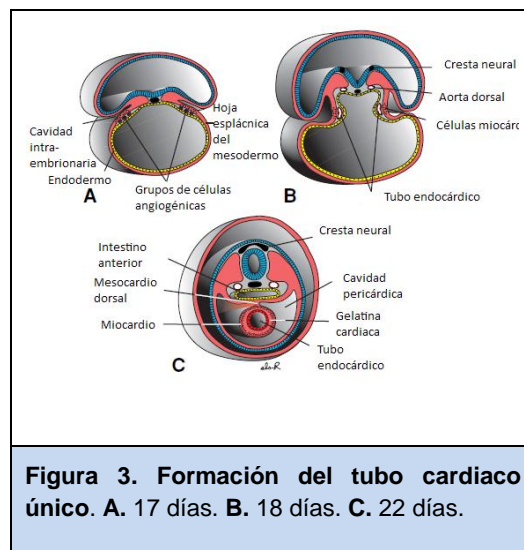
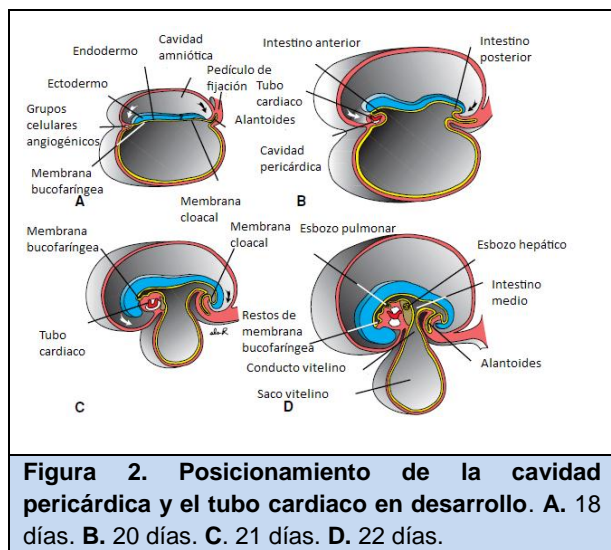
2.1.2.1. Formación y posición del tubo cardíaco

Cuando se produce el cierre del tubo neural y la formación de las vesículas cerebrales, el crecimiento del sistema nervioso central desplaza la membrana bucofaríngea hacia delante, el corazón y la cavidad pericárdica se sitúan primero en la región cervical y finalmente en el tórax (Figura 2). Simultáneamente con la flexión cefalocaudal, el embrión se pliega lateralmente (Figura 3). Como

- Establecimiento del área cardiogénica ✓
- Formación de estructuras cardiovasculares
- Tabicamientos
- Formación de las válvulas
- Formación de estructuras vasculares y timo

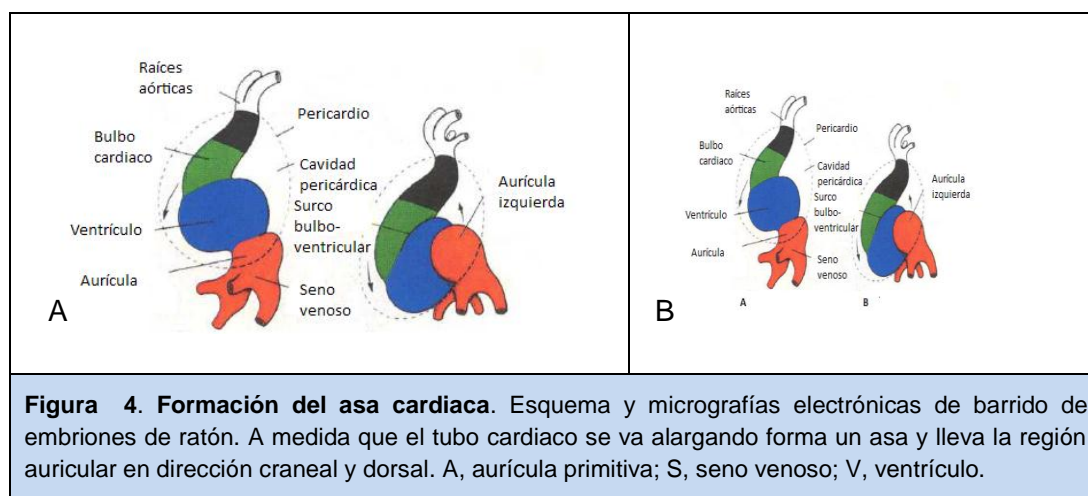
- Establecimiento del área cardiogénica
- Formación de estructuras cardiovasculares ✓
 - Formación y posición del tubo cardíaco
 - Formación del asa cardíaca
 - Formación de los vasos sanguíneos primitivos
- Tabicamientos
- Formación de las válvulas
- Formación de estructuras vasculares y timo

resultado, los dos tubos endoteliales del primordio cardiaco en sus regiones caudales se fusionan. El corazón se convierte en un tubo que consiste en un revestimiento endotelial interno y una capa miocárdica externa. Recibe el flujo venoso desde su polo caudal y comienza bombear la sangre del primer arco aórtico hacia la aorta dorsal desde su polo craneal (Figura 3).



2.1.2.2. Formación del asa cardiaca

El tubo cardiaco comienza a doblarse a los 23 días. La porción cefálica del tubo se pliega en dirección ventral, caudal y hacia la derecha mientras que la porción caudal lo hace en dirección dorsocraneal y hacia la izquierda (Figura 4). Este plegamiento forma el asa cardiaca, y se completa a los 28 días. El resultado final es la colocación de lo que serán las futuras cavidades cardiacas en su posición correcta.



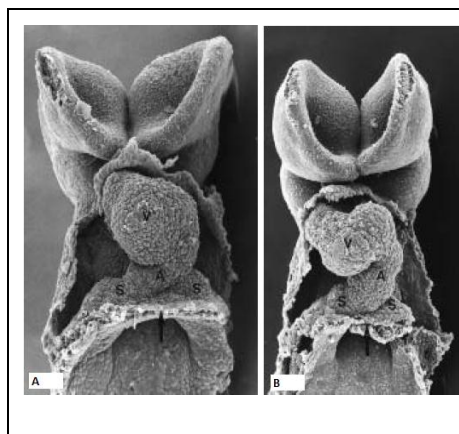


Figura 5. Corte frontal del corazón de un embrión de 30 días, que muestra el agujero interventricular primario y la desembocadura de la aurícula en el ventrículo izquierdo primitivo. Obsérvese el reborde bulboventricular. Las flechas indican la dirección de la corriente sanguínea.

La porción auricular, más caudal, forma una aurícula común. El bulbo cardíaco forma la porción trabeculada del ventrículo derecho. La porción media, o cono arterial, forma los tractos de salida de los ventrículos. La

parte distal del bulbo, el tronco arterioso, origina las raíces y la porción proximal de la aorta y la arteria pulmonar (Figura 5). Al final de la formación del asa, las paredes del tubo cardíaco comienzan a formar trabéculas proximal y distal al agujero interventricular primario, dando lugar a los ventrículos izquierdo y derecho primitivos (Figura 5). La porción troncoconal del tubo cardíaco, situado en un principio del lado derecho de la cavidad pericárdica, se desplaza gradualmente hacia una posición más medial.

2.1.2.3. Formación de los vasos sanguíneos primitivos asociados al tubo endocárdico

La mayoría de los vasos del embrión, incluyendo el par de aortas dorsales, se desarrollan al mismo tiempo que el tubo endocárdico. A medida que se va produciendo el plegamiento del embrión, los extremos craneales de las aortas dorsales son desplazados ventralmente hasta formar el primer arco aórtico.

Durante las semanas 4 y 5 se desarrollarán otros 4 arcos aórticos más en conexión con los arcos faríngeos (Figura 6).

El flujo sanguíneo de entrada al corazón es aportado inicialmente por 6 vasos, tres en cada lado: 1) venas

cardinales comunes (drenan sangre del cuerpo del embrión), formadas por la confluencia de las

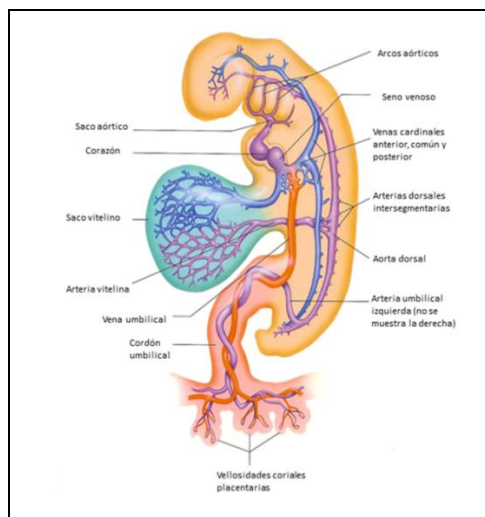


Figura 6. Principales vasos sanguíneos en un embrión (4ª-5ª semanas).

venas cardinales anteriores y posteriores; 2) venas vitelinas (drenan el saco vitelino) y 3) venas umbilicales (drenan sangre oxigenada del trofoblasto) (Figura 6).

2.1.3. Tabicamiento de cavidades

2.1.3.1. Tabicamiento de la aurícula común y diferenciación auricular

Al final de la 4ª semana, desde las paredes auriculares se produce el crecimiento de dos crestas, el *septum primum* y el *septum secundum*. Estas crestas delimitan dos orificios, el *ostium primum* y el *ostium secundum* (Figuras 7 y 8). Antes del cierre definitivo del *ostium primum*, mediante apoptosis se producen perforaciones en su porción superior que al coalescer forman el *ostium secundum* asegurando el flujo sanguíneo desde la aurícula primitiva derecha hacia la izquierda a través del llamado foramen oval. La parte superior del *septum primum* desaparece gradualmente y la parte restante se transforma en la válvula del agujero oval (Figuras 7 y 8). Ambas aurículas experimentan un incremento de tamaño. Inicialmente se desarrolla una vena pulmonar embrionaria única como una evaginación de la pared posterior de la aurícula izquierda. Esta vena establece conexión con las venas de los esbozos pulmonares en desarrollo. Si bien, en un principio, en la aurícula izquierda penetra una sola vena, al final desembocan cuatro venas pulmonares (Figura 8).

Establecimiento del área cardiogénica

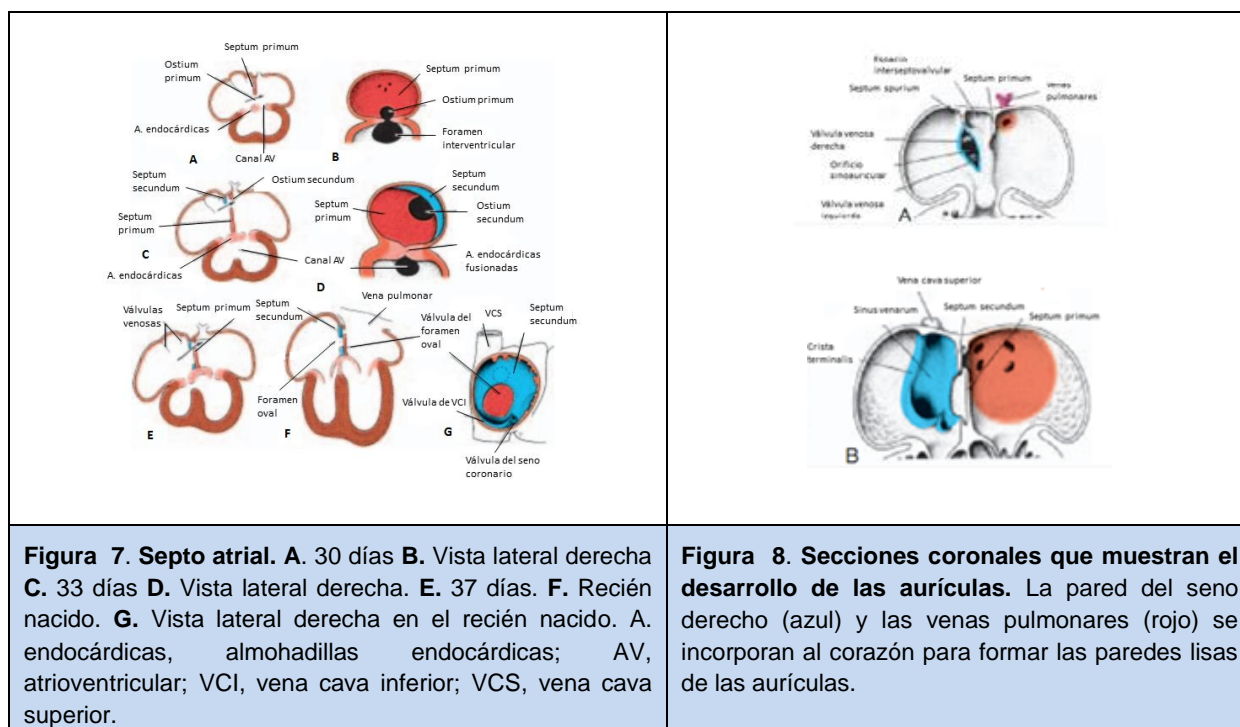
Formación de estructuras cardiovasculares

Tabicamientos ✓

- Tabicamiento de la aurícula común
- Tabicamiento del canal auriculoventricular
- Tabicamiento del tronco arterioso y cono

Formación de las válvulas

Formación de estructuras vasculares y timo

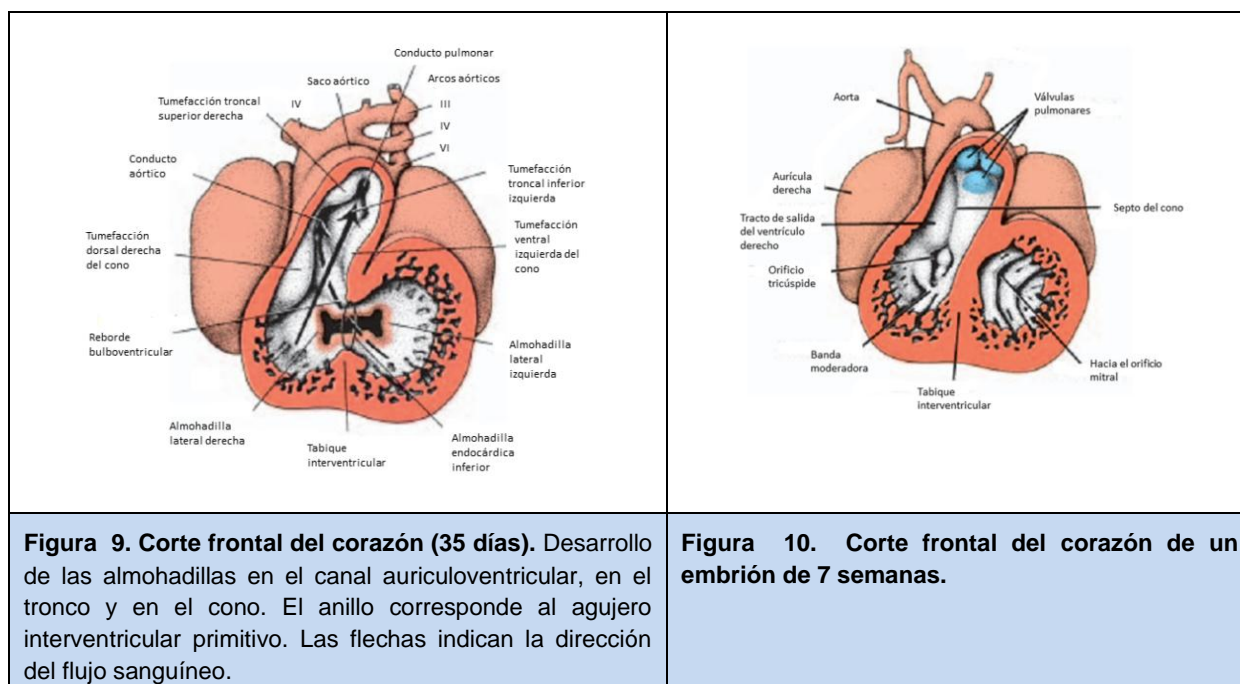


2.1.3.2. Tabicamiento del canal auriculoventricular

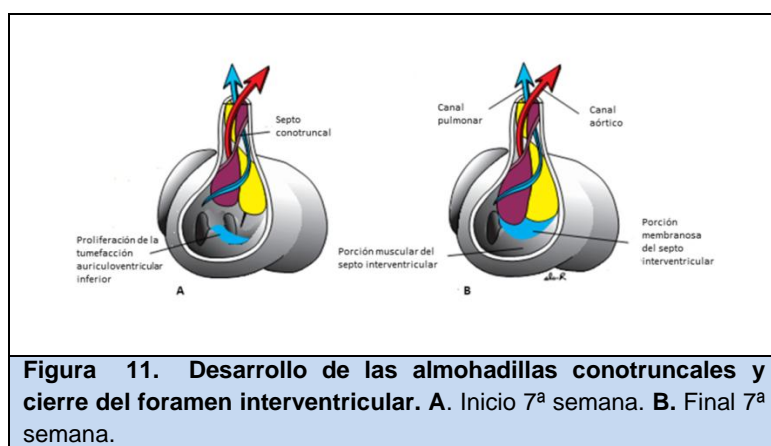
Hacia el final de la 4ª semana aparecen, en los bordes superior e inferior del canal auriculoventricular, las almohadillas endocárdicas auriculoventriculares. Además en los bordes derecho e izquierdo del canal aparecen otras dos, las almohadillas auriculoventriculares laterales (Figura 9). Las almohadillas superior e inferior, se fusionan entre sí al final de la 5ª semana lo que origina la división completa del canal en orificios auriculoventriculares derecho e izquierdo (Figura 9).

2.1.3.3. Tabicamiento de los ventrículos

Hacia el final de la 4ª semana, los dos ventrículos primitivos comienzan a expandirse. Las paredes internas se acercan y se fusionan, formando el tabique interventricular muscular (Figura 10). El agujero interventricular, por encima de la porción muscular del tabique, se cierra por el crecimiento de la almohadilla endocárdica inferior. Tras el cierre completo, el agujero interventricular se transforma en la porción membranosa del tabique interventricular.



2.1.3.4. Tabicamiento del tronco arterioso y del cono arterial



Durante la 5ª semana aparecen en la porción cefálica del tronco un par de rebordes en oposición. Al crecer, estas tumefacciones se enroscan la una sobre la otra anticipando la forma en espiral del futuro tabique (Figura 11). Después de la fusión completa, los

bordes forman el tabique aórtico-pulmonar, que divide al tronco en un canal aórtico y otro pulmonar y los infundíbulos del ventrículo izquierdo y derecho.

2.1.4. Formación de las válvulas cardíacas

2.1.4.1. Válvulas auriculoventriculares

A causa de la corriente sanguínea, las prolongaciones de tejido en cada orificio auriculoventricular se excavan y se adelgazan formando las válvulas mitral y tricúspide, que quedan unidas a la pared ventricular por medio de cordones musculares. Por último, el tejido muscular de los cordones degenera y es reemplazado por tejido conectivo denso.

2.1.4.2. Válvulas semilunares

Cuando el tabicamiento del tronco casi ha terminado, los primordios de las válvulas semilunares se excavan en su cara superior y formando dichas válvulas.

Establecimiento del área cardiogénica

Formación de estructuras cardiovasculares

Tabicamientos

Formación de las válvulas ✓

- Válvulas auriculoventriculares
- Válvulas semilunares

Formación de estructuras vasculares y timo

2.1.5. Formación de estructuras vasculares y timo

2.1.5.1. Desarrollo del seno venoso

A mediados de la 4ª semana el seno venoso recibe sangre de las prolongaciones derecha e izquierda, que a su vez reciben sangre de tres venas importantes: a) la vena vitelina u onfalomesentérica; b) la vena umbilical, y c) la vena cardinal común. Al obliterarse la vena umbilical derecha y la vena vitelina izquierda durante la 5ª semana, la prolongación izquierda del seno pierde importancia. Cuando queda obliterada la vena cardinal común izquierda, a las 10 semanas, todo cuanto queda de la prolongación izquierda es el seno coronario (Figura 12).

Establecimiento del área cardiogénica

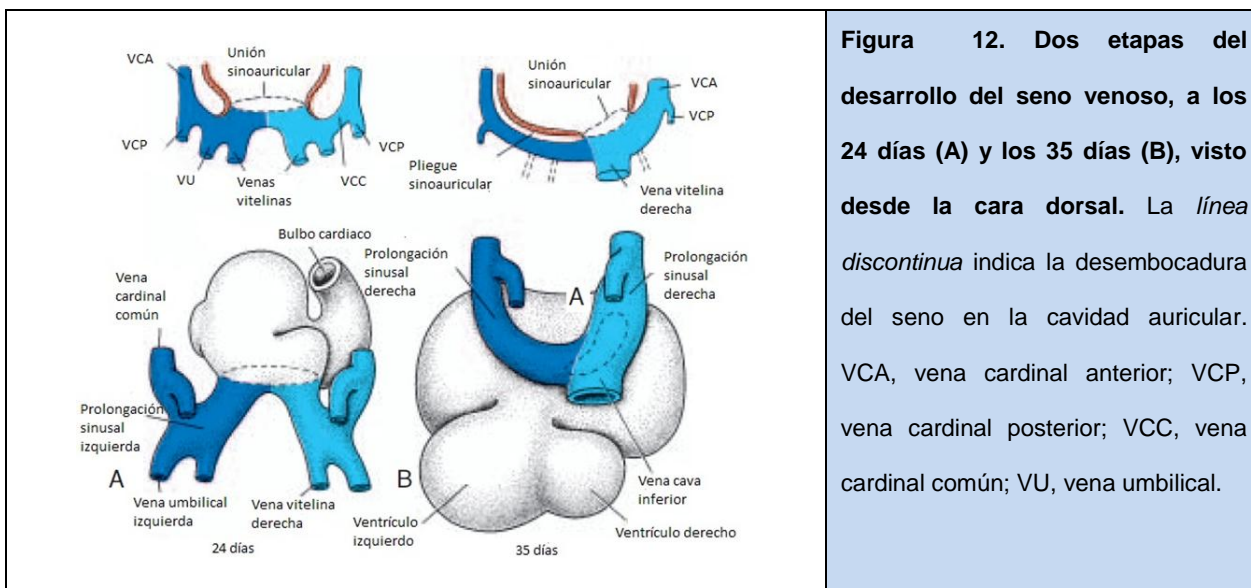
Formación de estructuras cardiovasculares

Tabicamientos

Formación de las válvulas

Formación de estructuras vasculares y timo ✓

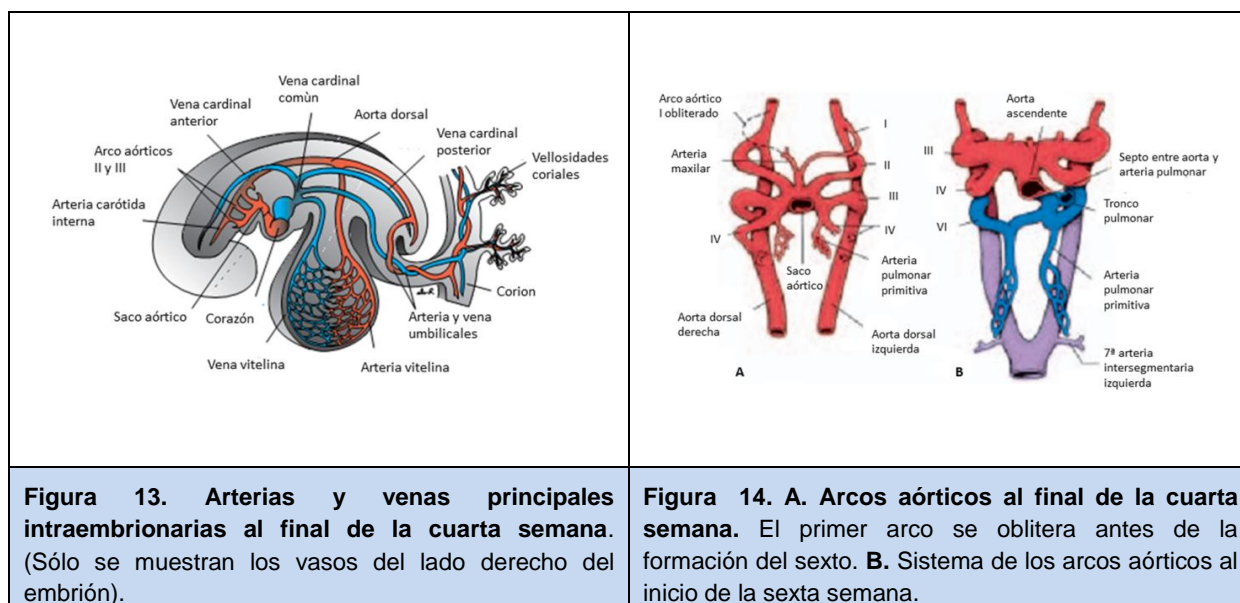
- Desarrollo del seno venoso
- Desarrollo del sistema arterial
- Desarrollo del timo fetal
- Desarrollo del sistema venoso



2.1.5.2. Desarrollo vascular del sistema arterial

✓ **Arcos aórticos**

Cuando se forman los arcos faríngeos durante la 4ª y la 5ª semanas, cada arco recibe su propia arteria. Estas arterias reciben el nombre de arcos aórticos y se originan en el saco aórtico y terminan en las aortas dorsales derecha e izquierda (Figura 13). Los arcos faríngeos y sus vasos aparecen en una secuencia de craneal a caudal, hasta completar cinco pares de arterias. El V arco no se forma o lo hace de manera incompleta y después sufre una regresión. En consecuencia, los cinco arcos están numerados I, II, III, IV y VI (Figura 14). Durante el desarrollo ulterior, esta disposición arterial se modifica y algunos vasos experimentan una regresión completa.



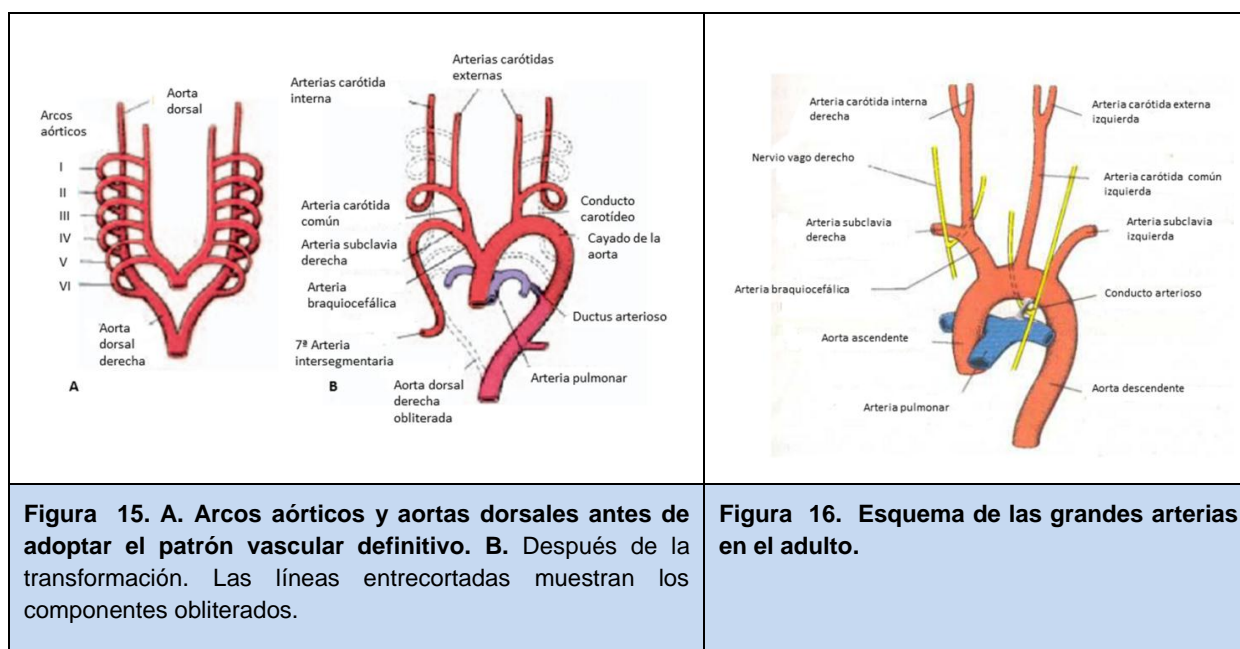
Se producen los siguientes cambios:

1. El *tercer arco aórtico* forma la arteria carótida primitiva y la primera porción de la arteria carótida interna.
2. El *cuarto arco aórtico* persiste en ambos lados, pero su evolución final es distinta en el derecho y el izquierdo. Del lado izquierdo, forma parte del cayado de la aorta, entre la carótida común y la subclavia izquierda. Del lado derecho, forma el segmento más proximal de la arteria subclavia derecha.
3. El *sexto arco aórtico*, también llamado arco pulmonar, emite una rama que crece hacia el esbozo pulmonar (Figura 15-B). Del lado derecho la porción proximal se convierte en el segmento proximal de la arteria pulmonar derecha. Del lado izquierdo persiste la parte distal durante la vida intrauterina, como conducto arterioso.

Simultáneamente con estas modificaciones se producen otros cambios, entre ellos: a) la aorta dorsal, situada entre la desembocadura del tercero y cuarto arcos, se oblitera (Figura 15); b) La aorta dorsal derecha desaparece entre el origen de la séptima arteria intersegmentaria y la unión con la aorta dorsal izquierda (Figuras 15 y 16); c) El plegamiento cefálico, el desarrollo del cerebro anterior y el alargamiento del cuello hacen que el corazón descienda hasta la cavidad torácica. En consecuencia, las arterias carótida y braquiocefálica se alargan notablemente (Figura 16).

✓ Arterias onfalomesentéricas y umbilicales

Las arterias onfalomesentéricas o vitelinas (Figura 13) se fusionan gradualmente y forman las arterias situadas en el mesenterio dorsal del intestino. En el adulto corresponden al tronco celíaco, arteria mesentérica superior y mesentérica inferior. Las arterias umbilicales son, en un comienzo, un par de ramas ventrales de las aortas dorsales, que se dirigen hacia la placenta en íntima relación con la alantoides (Figura 13). Sin embargo, durante la 4ª semana de vida intrauterina, cada arteria adquiere una conexión secundaria con la arteria ilíaca primitiva.



2.1.5.3. Desarrollo del timo fetal y timopoyesis

A partir de la 5ª semana del desarrollo embrionario, comienzan a aparecer invaginaciones endodérmicas a nivel del III arco faríngeo hacia la porción anterior y caudal del mediastino, por encima de los grandes vasos que salen del corazón, dentro de un mesénquima en desarrollo originado de la cresta neural (Figura 17).

Desde un primer momento, las células procedentes del epitelio endodérmico, pasan a conformar la porción medular tímica, mientras las mesenquimales forman la parte cortical, separadas ambas por una interfase corticomedular por donde más adelante aparece el tejido vascular que perfundirá el órgano. Previo a la vascularización, desde la 6ª semana de desarrollo, las invaginaciones

procedentes de los arcos faríngeos migran hacia un plano caudal y anterior, donde se fusionan ambos lóbulos alrededor de la 9ª semana (Figura 18).

En adelante, células linfoides procedentes de centros linfopoyéticos primarios (hígado y médula ósea), colonizan dichos lóbulos y comienzan a diferenciarse hasta la 16ª semana conformando folículos linfoides. A partir de este momento, confluyen a nivel tímico los dos componentes celulares más importantes: por un lado, las células epiteliales procedentes de las invaginaciones endodérmicas y por otro, las células linfoides de estirpe T (timocitos).

En el seno del timo, los linfocitos T (timocitos) maduran y adquieren plena competencia inmunológica (timopoyesis). En la corteza, que constituye un 80% del timo, se localizan los timocitos más inmaduros, que pasan a la zona medular, 15% del timo restante, formada por linfocitos T con caracteres de madurez fenotípica y funcional, adquiridos durante la migración cortico-medular.

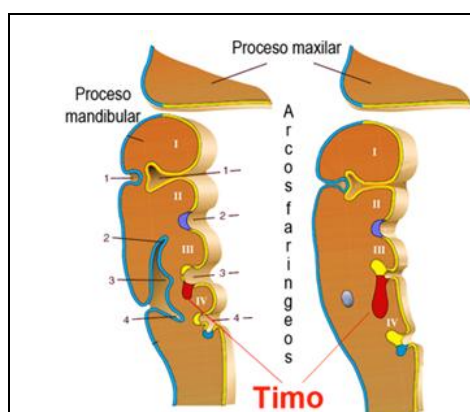


Figura 17. Embriogénesis tímica a partir del 3º arco faríngeo a partir de la 5ª semana.

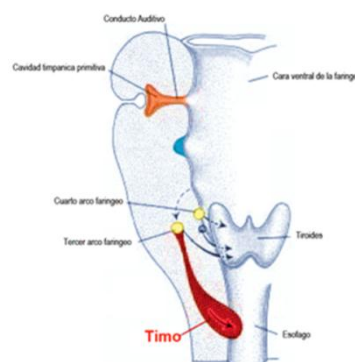


Figura 18. Proceso de migración del tejido tímico hasta alcanzar su localización habitual.

2.1.5.4. Sistema venoso

En la 5ª semana de desarrollo embrionario, tal y como se ha señalado previamente, se pueden distinguir tres pares de venas de grueso calibre: a) las *venas onfalomesentéricas o vitelinas*, que llevan sangre del saco vitelino al seno venoso; b) las *venas umbilicales*, que se originan en las

vellosidades coriónicas y transportan sangre oxigenada al embrión, y c) las *venas cardinales*, que reciben sangre del cuerpo del embrión propiamente dicho (Figura 13).

A. Venas onfalomesentéricas o vitelinas

Antes de ingresar en el seno venoso, forman un plexo alrededor del duodeno y pasan a través del *septum transversum*. Los cordones hepáticos que se forman en el tabique interrumpen el recorrido de las venas y se constituye una extensa red vascular, la de los sinusoides hepáticos (Figura 19). Al producirse la reducción de la prolongación sinusal izquierda, la sangre que proviene del lado izquierdo del hígado es recanalizada hacia la derecha y produce un agrandamiento de la vena vitelina derecha (conducto hepatocardiaco derecho). Este conducto forma la porción hepatocardiaca de la vena cava inferior. La red anastomótica periduodenal se transforma en un vaso único, la vena porta (Figura 19-D). La vena mesentérica superior, que drena el asa intestinal primitiva, deriva de la vena vitelina derecha.

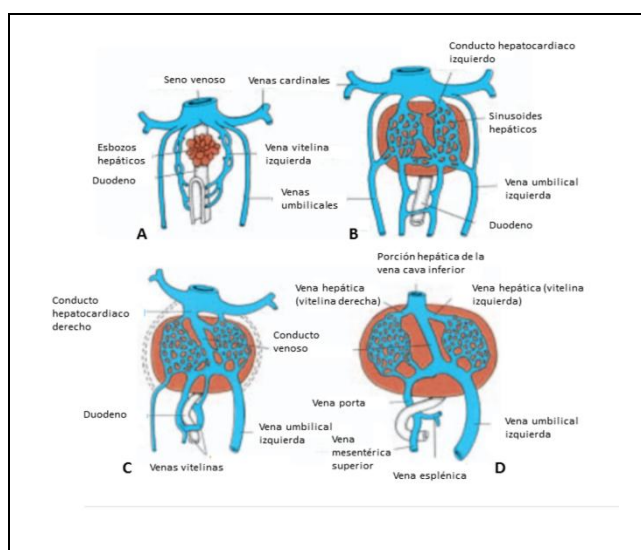


Figura 19. Desarrollo de las venas umbilicales y vitelinas durante la 4ª (A) y 5ª (B) semanas. Adviértase el plexo que rodea al duodeno, los sinusoides hepáticos y el shunt izquierda-derecha entre las venas vitelinas. Desarrollo durante el segundo (C) y tercer (D) mes. Formación del conducto venoso, la vena porta y la porción hepática de la vena cava inferior.

B. Venas umbilicales

En una etapa inicial las venas umbilicales pasan a cada lado del hígado, pero pronto se comunican con los sinusoides hepáticos (Figura 19 A y B). Desaparece entonces la porción proximal de ambas venas umbilicales y el resto de la vena umbilical derecha, de modo que la vena umbilical izquierda es la única que transporta sangre desde la placenta al hígado. Al aumentar la circulación placentaria se establece una comunicación directa entre la vena umbilical izquierda y el conducto hepatocardiaco derecho,

el conducto venoso (Figura 19 C y D). Este vaso permite que la sangre no pase por el plexo sinusoidal del hígado.

C. Venas cardinales

En un inicio, las venas cardinales forman el principal sistema de drenaje venoso del embrión. Este sistema está compuesto por las venas cardinales anteriores, que reciben la sangre de la porción cefálica del embrión, y las venas cardinales posteriores, que drenan el resto del cuerpo. Las venas anteriores y posteriores se unen antes de penetrar en la prolongación sinusal y forman las venas cardinales comunes, más cortas. Una característica de la formación del sistema de la vena cava es la aparición de anastomosis entre la izquierda y la derecha, de tal manera que la sangre de la izquierda es canalizada hacia el lado derecho. La anastomosis entre las venas cardinales anteriores forma la vena braquiocefálica izquierda (Figura 20 A y B) que drena la mayor parte de la sangre del lado izquierdo de la cabeza y de la extremidad superior izquierda. La vena cava superior está formada por la vena cardinal común derecha y la porción proximal de la vena cardinal anterior derecha.

La anastomosis entre las venas subcardinales forma la vena renal izquierda. La vena subcardinal derecha se transforma en el segmento renal de la vena cava inferior (Figura 20-B).

La anastomosis entre las venas sacrocardinales forma la vena ilíaca primitiva izquierda (Figura 20-B). Por último, la vena sacrocardinal derecha se transforma en el segmento sacrocardinal de la vena cava inferior. Cuando el segmento renal de la vena cava inferior se conecta con el segmento hepático, la vena cava inferior está completa y formada, entonces, por un segmento hepático, un segmento renal y un segmento sacrocardinal.

Al obliterarse la porción principal de las venas cardinales posteriores, las venas supracardinales

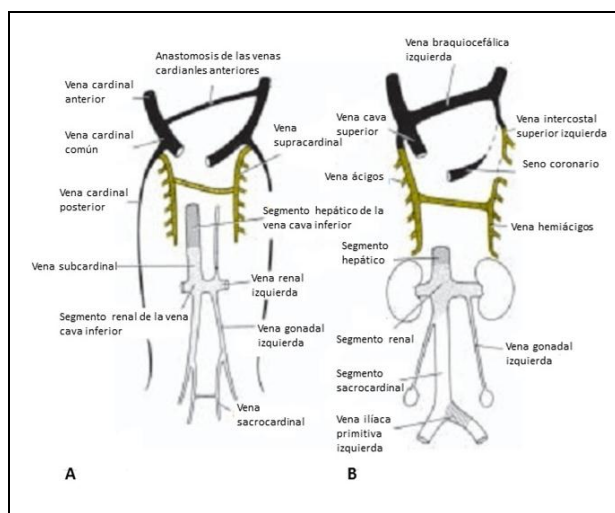


Figura 20. Desarrollo de la vena cava inferior, vena álgica y vena cava superior. A. 7ª semana. B. Sistema venoso del neonato. Tres componentes en la vena cava inferior.

se tornan más importantes en el drenaje de la pared corporal. Las venas intercostales derechas cuarta a undécima drenan en la vena supracardinal derecha, la cual, junto con una porción de la vena cardinal posterior, forma la vena ácigos (Figura 20). Del lado izquierdo, las venas intercostales cuarta a séptima desembocan en la vena supracardinal izquierda que drena en la vena ácigos y en esta circunstancia se denomina vena hemiácigos (Figura 20-B).

2.2. RELEVANCIA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las cardiopatías congénitas (CC) son las anomalías mayores más prevalentes en el recién nacido, con una incidencia estimada de 1/200 nacidos vivos³. A pesar de esta estimación, es muy posible que su incidencia sea aún mayor ya que nos encontramos con 2 limitaciones fundamentales a la hora de conocer la frecuencia real de estas anomalías: por un lado, algunas cardiopatías son causa de muerte neonatal en los primeros días de vida, que sin el apropiado estudio necrópsico, permanecen sin diagnosticar; y por otro lado, los neonatos y niños con lesiones muy leves pueden no precisar nunca de asistencia médica cardiológica⁴.

Las CC son 6 veces más frecuentes que los defectos cromosómicos y 4 veces más frecuentes que los defectos del tubo neural, ambas anomalías para las que existen metodologías de cribado desde hace años⁵. Desde el punto de vista clínico, no sólo su frecuencia es significativa sino que su repercusión en términos de morbilidad es también importante. Así, en los países desarrollados, las CC llegan a ser las responsables del 20% de las muertes neonatales y del 40% de las perinatales⁶⁻⁹. Incluso entre las muertes infantiles debidas a malformaciones congénitas, la mayoría se atribuyen a las cardiopatías⁶⁻⁹.

Desafortunadamente, el 90% de las CC ocurren en población de bajo riesgo al no presentar antecedentes familiares de cardiopatía u otros factores de riesgo identificables¹⁰ por lo que se han desarrollado y son recomendables programas de diagnóstico prenatal de estos defectos que alcancen el máximo posible de la población.

La detección precoz, durante el periodo prenatal, de las CC se ha relacionado con beneficios a diferentes niveles.

1. La detección temprana de las formas más severas de CC y de aquellas asociadas con anomalías extracardiacas puede proporcionar a los padres la posibilidad de tomar decisiones con respecto a la continuación o interrupción del embarazo, amparadas en la Ley Orgánica 2/2010 de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. En un trabajo realizado en Londres, aproximadamente el 50% de los padres

tras el diagnóstico de una CC compleja deciden terminar el embarazo, lo que supone una reducción de las formas de CC más complejas que llegan a someterse a cirugía en el primer año de vida¹¹. Además, es necesario considerar los casos de CC asociados a defectos cromosómicos o síndromes, ya que estos casos la detección de la anomalía cardíaca puede ser el marcador que suscite una búsqueda de estos trastornos como el síndrome de Down o el síndrome de Di George¹²⁻¹⁴. Dado su mal pronóstico, la coexistencia de este tipo de condiciones patológicas son fundamentales en la toma de decisiones con respecto al embarazo o al tratamiento.

2. El conocimiento previo del defecto asegura una mayor disponibilidad de recursos materiales y humanos para reducir la morbilidad asociada. Determinados tipos de CC se beneficiarán de un tratamiento postnatal precoz y por tanto del nacimiento del recién nacido en centros de tercer nivel. Esta derivación a centros especializados no podría realizarse de no haberse detectado la CC con anterioridad. Los estudios que comparan casos con diagnóstico prenatal y postnatal muestran menor frecuencia de inestabilidad hemodinámica en el grupo prenatal previamente a la intervención quirúrgica¹¹. Es sabido que el compromiso hemodinámico, especialmente en el recién nacido y el niño, se asocia con déficits a largo plazo, particularmente neurológicos, aunque ningún estudio ha evaluado el efecto a largo plazo del diagnóstico prenatal¹¹. Aunque no se ha demostrado una disminución de la mortalidad global de las CC gracias al diagnóstico prenatal, algunos estudios han sugerido un impacto positivo en determinados defectos cardíacos que se benefician de una atención precoz^{15, 16}. El tratamiento precoz postnatal conlleva múltiples ventajas: evitar el deterioro clínico prequirúrgico, las muertes de causa no diagnosticada, evitar el retraso diagnóstico y los traslados de centro, las pruebas innecesarias, además de permitir en casos seleccionados, la posibilidad de intervencionismo fetal¹⁷.

A pesar de que los beneficios del diagnóstico prenatal parecen claros aún existen limitaciones.

Primero, como en toda prueba diagnóstica existe el riesgo presentar falsos positivos y el intervencionismo obstétrico y neonatal inadecuado.

Segundo, no todos los tipos de CC se benefician de forma significativa de un diagnóstico precoz ya que los resultados post-tratamiento no difieren de los casos con diagnóstico postnatal. Es en este grupo en el que se debe considerar que la detección precoz se asocia a mayor de ansiedad y preocupación en los padres sin que exista una mejora de los resultados^{18, 19}.

Tercero, el diagnóstico prenatal permite detectar preferentemente las formas más severas de CC, lo que ocasiona un sesgo de comparación con los casos diagnosticados en periodo postnatal.

A pesar de las limitaciones mencionadas, parece que el *riesgo-beneficio* del diagnóstico prenatal inclina la balanza hacia la creación de programas de diagnóstico prenatal. Gracias al desarrollo tecnológico de los últimos años y la generalización de los programas de diagnóstico prenatal de CC^{20, 21}, el número de CC, especialmente graves, que escapa al diagnóstico previo al nacimiento ha disminuido notablemente²². Es de esperar que estos programas permitan incrementar las tasas de detección, incluso de los defectos menores. El aumento del número de interrupciones en las formas severas en los últimos años y en contraposición a esto, la mejora del resultado quirúrgico a largo plazo serán condicionantes en la forma en que el diagnóstico prenatal influya en la supervivencia^{23, 24}.

Del neonato al adulto: impacto de presentar una cardiopatía congénita.

Hoy en día se estima que el 85% de los niños nacidos con CC sobreviven hasta la vida adulta y este porcentaje puede aumentar más aún, durante las próximas dos décadas, debido a la mejora continua de las técnicas quirúrgicas y terapéuticas²⁵. Una estimación conservadora del número de pacientes con CC que han sobrevivido hasta la vida adulta en los EE.UU. arroja para el año 2000 la cifra de 787.800 casos, de los cuales 117.000 tendrían CC graves²⁶. Extrapolando los datos a la población española, se puede estimar que existen más de 100.000 adultos con CC en todo

nuestro territorio²⁷. Como es de esperar la mayoría se concentran en las grandes ciudades ya que son las que disponen hospitales con unidades de cardiología destinadas a su seguimiento y tratamiento.

El gran incremento del número de pacientes con CC que van a llegar a la edad adulta durante las próximas décadas demanda una cuidadosa consideración sobre qué nuevas necesidades asistenciales se están generando, quién debe responsabilizarse de ellas y dónde deben llevarse a cabo. La fisiología de muchas CC previamente reparadas o paliadas puede ser difícil de comprender para el cardiólogo sin entrenamiento especial en cardiología pediátrica. Por otro lado, la mayoría de los problemas médicos del adulto se escapa de la óptica de los cardiólogos pediátricos. Se necesitan equipos de trabajo donde colaboren cardiólogos y cirujanos cardíacos pediátricos con cardiólogos y cirujanos de adultos. De este modo, han nacido en Europa y Norteamérica las unidades de cardiopatías congénitas del adulto²⁸. Estas unidades resultan imprescindibles para el manejo apropiado de las lesiones residuales, secuelas y complicaciones que se pueden manifestar; como alteraciones electrofisiológicas, enfermedad valvular, disfunción miocárdica, lesiones vasculares del árbol pulmonar o sistémico, problemas derivados de los materiales protésicos, complicaciones infecciosas, fenómenos tromboembólicos o alteraciones extravasculares que afectan a múltiples órganos y sistemas²⁷.

Algunos estudios han intentado estimar la carga económica y social que suponen las CC en el adulto. Un estudio sobre el registro nacional de CC alemán reveló que los adultos menores de 40 años con CC, independientemente de su severidad, tenían con mayor probabilidad bajo nivel educativo, desempleo y ausencia de relaciones personales²⁹. Por el contrario, mostraban menos consumo de tabaco, menos obesidad y mayor participación en actividades deportivas que el grupo control²⁹.

No es el único trabajo que hace referencia a un nivel de educación y ocupacional inferior al grupo control, aunque se han descrito porcentajes cercanos al 80% de vida independiente, 85% de retribución dineraria y estado marital y descendencia sin diferencias, aunque más tardío³⁰.

En cuanto a las cifras en gasto económico, sólo mencionar el sobrecoste que suponen algunos de los tratamientos necesarios, como el trasplante cardíaco (150.000 euros), la asistencia ventricular (260.000 euros) y el coste secundario a las bajas laborales, las intervenciones y pruebas diagnósticas necesarias.

Desde su incidencia, su diagnóstico e impacto en la morbimortalidad fetal, perinatal, infantil y adulta queda patente que la relevancia de las CC es cada vez mayor. Poder identificar y clasificar los casos de CC de una forma precoz nos permite en la medida de lo posible dando ventaja a los padres en la toma de decisiones o tratar y/o acompañar en el desenlace de esta entidad a lo largo de la vida de los pacientes

2.3. EVOLUCIÓN DE LA EXPLORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR FETAL

A continuación, esta Memoria pasa a describir cuál ha sido la evolución histórica de la exploración ecográfica fetal en lo que al sistema cardiovascular se refiere. De acuerdo a un orden establecido, avanzaremos desde las áreas caudales del feto (circulación umbilical-hepática) hacia las craneales (corazón y mediastino), para ir describiendo cómo ha evolucionado la sistemática de evaluación ecográfica a lo largo de los años.

2.3.1. Evolución del estudio ecográfico de la circulación hepática fetal

El conocimiento de la anatomía y función de la circulación hepática fetal ha sido motivo de estudio desde hace décadas, inicialmente a través de estudios en animales y paulatinamente mediante la investigación en fetos humanos^{31, 32}. Gracias al desarrollo de las técnicas ecográficas ha sido posible profundizar en el estudio de la circulación hepática fetal mediante técnicas no invasivas, que permiten evaluar su anatomía y fisiología *in vivo*. Desde el punto de vista anatómico, la circulación hepática fetal puede dividirse a grandes rasgos en dos partes: vasos *aferentes* o de entrada en el hígado y vasos *eferentes* o de salida. Entre los primeros encontramos la porción intrahepática de la vena umbilical, las venas porta izquierda (VPI), porta derecha (VPD) y porta principal (VPP). La confluencia de las tres últimas da lugar al denominado seno portal. Por otra parte, los vasos eferentes los constituyen las venas suprahepáticas (derecha, media e izquierda) que drenan el parénquima hepático en dirección al seno venoso subdiafragmático y la vena cava inferior (VCI). Entre ambos sistemas encontramos el ductus venoso (DV), un vaso con origen en el seno portal, que asciende en dirección al seno venoso subdiafragmático y la aurícula derecha dirigiendo un flujo de sangre preferencial hacia el corazón (Figura 21).

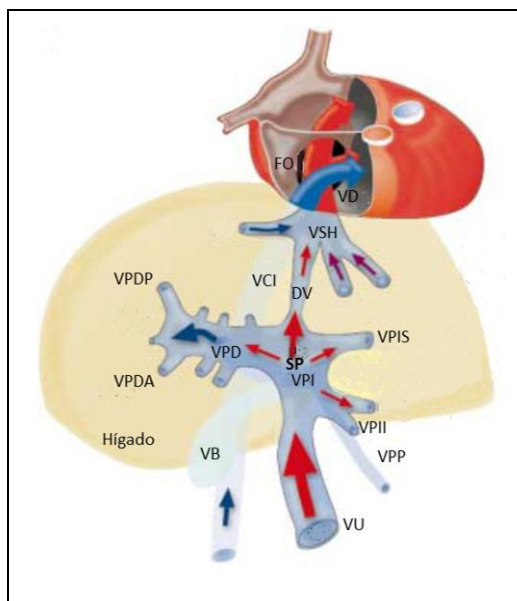


Figura 21. Esquema anatómico de la vascularización hepática fetal. Se identifican la vena umbilical (VU) las venas porta principal (VPP), porta izquierda (VPI) y sus ramas inferior y superior (VPII, VPIS) y la vena porta derecha (VPD) y sus ramas anterior y posterior (VPDA, VPDP), conformando el seno portal (SP). (FO, foramen oval; VB, vesícula biliar; VCI, vena cava inferior; VD, ventrículo derecho, VSH, venas suprahepáticas).

Ya en los años 80, algunos autores se centran en el estudio ecográfico de estas estructuras en el feto y subrayan la importancia de correlacionar correctamente los hallazgos vasculares anatómicos con los ecográficos^{33, 34}. Aunque en este momento no estaba definida aún la sistemática de exploración de la vascularización hepática fetal, empiezan a publicarse trabajos con el objetivo de conocer los mecanismos que rigen la fisiología de esta circulación^{35, 36}. La función principal del sistema venoso fetal es la de distribuir sangre oxigenada y rica en nutrientes desde la placenta al corazón fetal, por lo que resulta de especial importancia su estudio en condiciones patológicas, especialmente en el crecimiento intrauterino restringido.

En 1982, Chinn *et al.* describen la posibilidad de observar, mediante un corte ecográfico transversal del abdomen fetal, los vasos que componen la circulación aferente, así como el DV³³ (Figura 22). En este mismo texto, describen la necesidad de desplazar en sentido craneal el transductor ecográfico para poder visualizar correctamente estos vasos, ya que su disposición anatómica los sitúa en distintos planos, desde la entrada de la vena umbilical hasta el DV, la estructura más cefálica de este grupo (Figura 22). Otros autores profundizan posteriormente en el estudio ecográfico de estos vasos, y fundamentalmente en la evaluación Doppler de la vascularización aferente hepática y del DV³⁶⁻³⁸.

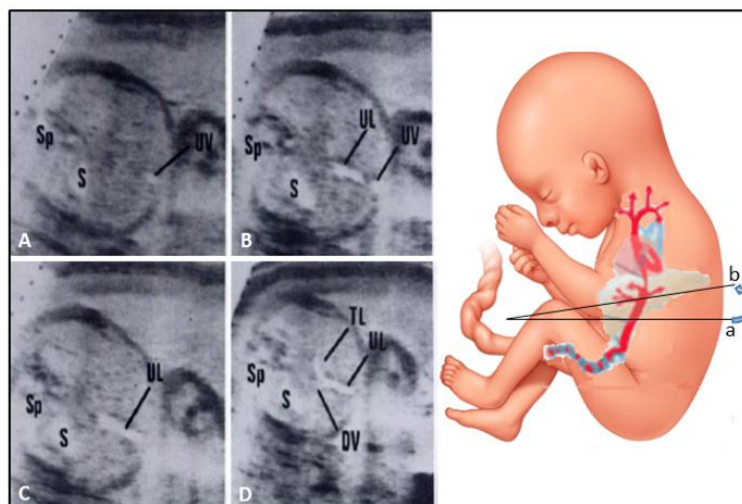


Figura 22. Imágenes ecográficas de la vascularización aferente hepática tomadas del original de Chinn *et al.* 1982³³. Se muestran los planos transversos de visualización de la vena umbilical a su entrada en el abdomen (UV) y su trayecto intraabdominal para convertirse en la porción umbilical (UL) y transversa (TL) de la vena porta izquierda. Se observa en el plano más cefálico la salida del ductus venoso (DV) desde la TL. De **A a D** el transductor ecográfico se desplaza en sentido craneal y oblicuo, tal y como muestran los planos a-b de la figura derecha (S, estómago; Sp, columna vertebral).

Sin embargo, la sistematización de la exploración de esta área fetal, no se produce hasta más adelante. En 2009, en el trabajo de Kivilevitch *et al.*³⁹ ya se encuentra definido claramente el plano de corte ecográfico para la observación del seno portal. Dicho plano atraviesa el abdomen fetal en dirección transversa, con una inclinación posteroinferior desde el plano de referencia de la circunferencia abdominal, para demostrar la anastomosis vascular que da lugar al seno portal (Figura 23).

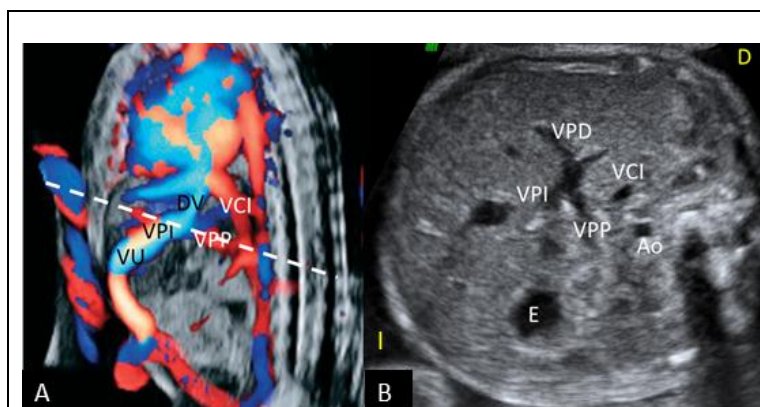
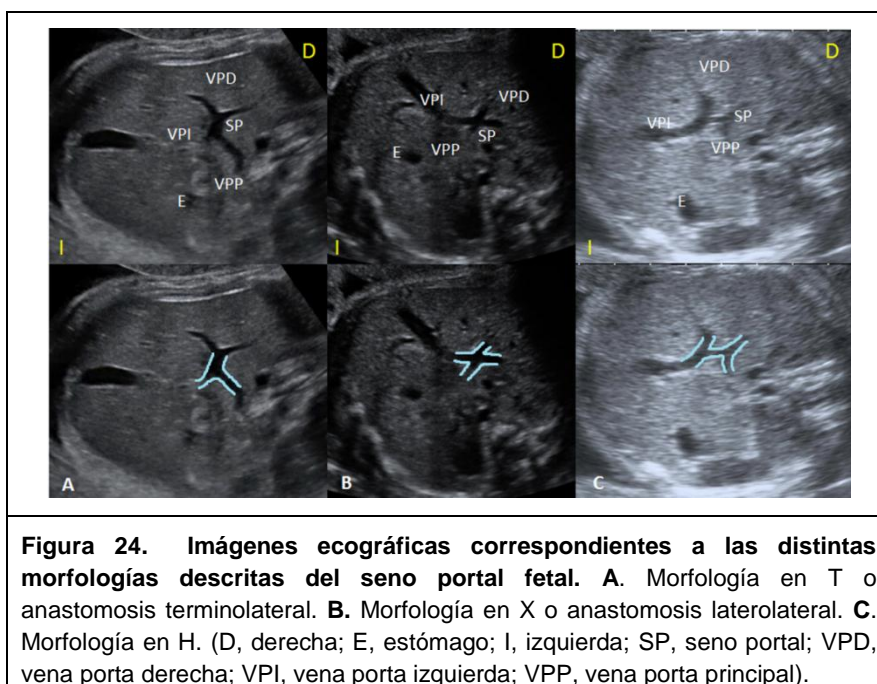


Figura 23. Imagen ecográfica del plano de corte del seno portal según Kivilevitch *et al.* 39 **A.** Imagen longitudinal de la inclinación del plano de corte. **B.** Imagen transversa del seno portal. Se observa la anastomosis entre los diferentes vasos: vena porta izquierda (VPI), vena porta derecha (VPD) y vena porta principal (VPP). Nótese que en este corte no es posible ver el trayecto de la vena umbilical (VU) ni el ductus venoso que quedan inferior y superior, respectivamente (Ao, aorta; D, derecha; E, estómago; I, izquierda; VCI, vena cava inferior).

Morfología del seno portal

En el estudio anatómico ecográfico del seno portal fetal se han definido tres tipos morfológicos. El punto de anastomosis entre la VPP y el seno portal muestra variantes en función de la amplitud del ángulo de unión entre las dos estructuras⁴⁰. La angulación varía desde una anastomosis perpendicular (termino-lateral), pasando por una angulación intermedia (latero-lateral) a una anastomosis prácticamente en paralelo. Se han definido, por tanto, tres tipos de anastomosis entre el seno portal y la VPP³⁹. El tipo más común (aproximadamente un 67,3% de los casos) es la unión terminolateral o en forma de **T**, que puede variar desde una unión completamente perpendicular hasta un ángulo más agudo que sugiere aspecto de cruz entre la VPP, la VPI y las ramas anterior y posterior de la VPD³⁹. Otra de las variantes es la anastomosis laterolateral o en forma de **X** (12,5% de los casos), en la que el seno portal y la VPP discurren casi en paralelo³⁹. En este caso la VPP parece continuarse con la rama posterior de la VPD y anastomosarse con la VPI lateralmente con una amplitud variable. Por último, en la anastomosis en forma de **H** (14,4% de los casos), en la que la VPP y la VPI son paralelas y se unen a través de un puente vascular³⁹. En este caso se observan dos complejos vasculares (VPI/rama anterior de la VPD y VPP/rama posterior de la VPD), separados por una distancia variable y unidos por un fino vaso (Figura 24).



Un año después de la publicación de Kivilevitch *et al.*³⁹, Yagel *et al.*⁴¹ esquematizan de forma ilustrativa los planos transversos de insonación para la visualización de la circulación hepática fetal normal, tanto de sus componentes aferentes como eferentes (Figura 25). Describe tres planos, que de caudal a cefálico incluyen: a) plano de visualización del seno portal (sistema aferente); b) plano del DV que liga los sistemas aferente y eferente; y c) plano de visualización de las venas suprahepáticas (sistema eferente). Cada uno de estos discurre paralelo al anterior sobre un segmento abdominal fetal de escasos milímetros.

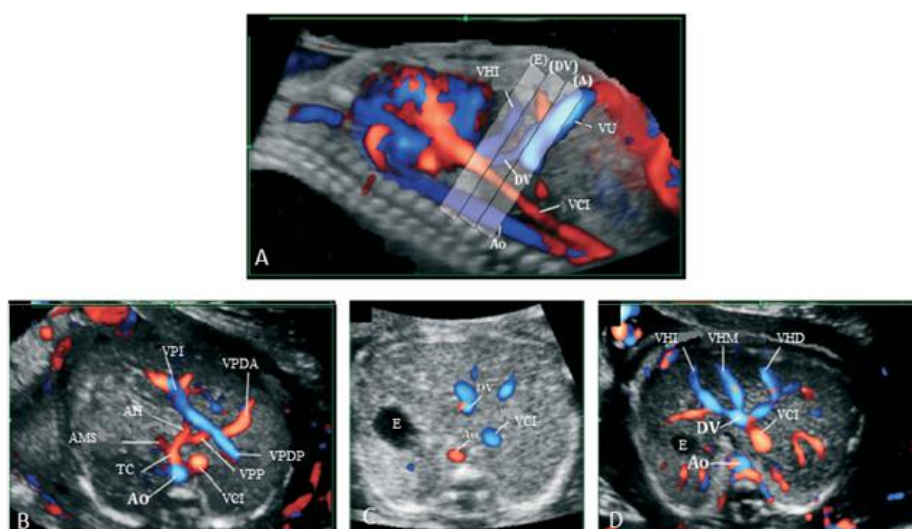


Figura 25. Imágenes ecográficas mediante Doppler color de la circulación hepática fetal normal según Yagel *et al.* 2010⁴¹. A. Plano sagital. Los rectángulos delimitan los planos de insonación de los vasos aferentes (A), ductus venoso (DV) y eferentes (E). Las imágenes transversas de B a D muestran los hallazgos tras la aplicación de los planos definidos previamente. B. Sistema aferente: se identifican la vena porta izquierda (VPI), la vena porta principal (VPP) y las ramas anterior y posterior de la vena porta derecha (VPDA, VPDP); C. Imagen del DV y su relación con los grandes vasos del abdomen, vena cava inferior (VCI) y aorta (Ao). D. Sistema eferente: se identifican las venas suprahepáticas derecha, izquierda y media (VHD, VHI y VHM) y su relación con el DV y la VCI en el área del seno venoso subdiaphragmático (AH, arteria hepática; AMS, arteria mesentérica superior; E, estómago; TC, tronco celíaco; VU, vena umbilical).

Resulta de interés recordar que los tres pares de venas embrionarias, vitelinas, umbilicales y cardinales, que van a dar lugar a los vasos que componen los sistemas aferente y eferente se desarrollan de manera conjunta, interaccionando unos con otros. La exploración del sistema venoso hepático fetal precisa, por tanto, de una evaluación detallada de sus diferentes componentes con el fin de descartar la presencia de anomalías en cualquiera de sus niveles.

2.3.2. Evolución de la exploración ecocardiográfica fetal

En los últimos 25 años se ha producido un cambio relevante en el modo en que se estudia y conoce el sistema cardiovascular fetal, especialmente el corazón. Este cambio ha sido fundamentalmente una evolución en la metodología de exploración ecográfica cardíaca, desde las formas más sencillas, hasta alcanzar la complejidad del estudio ecocardiográfico actual. Esta evolución ha ido de la mano de un avance técnico en los equipos ultrasonográficos y de la incorporación de nuevas técnicas de imagen y de procesamiento de la misma. La intención última de estos cambios es mejorar nuestro entendimiento de la fisiopatología cardíaca y por ende, incrementar la capacidad diagnóstica, la información que podemos proporcionar a los padres en el periodo antenatal y aportar las herramientas para un abordaje postnatal más adecuado en cada caso. Se puede considerar que la evolución histórica que ha experimentado la exploración cardíaca fetal se inicia en 1986. Hasta esa fecha, la evaluación cardíaca antenatal no formaba parte de la sistemática de exploración ecográfica.

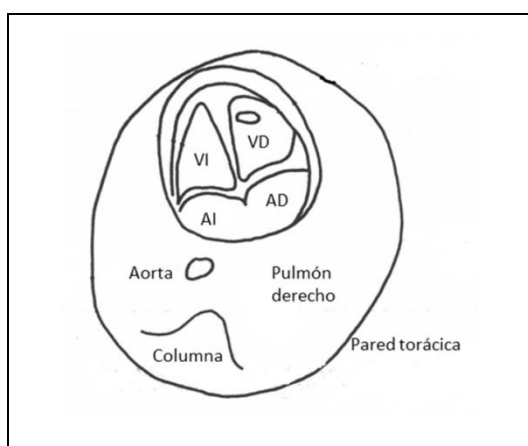


Figura 26. Imagen esquemática del plano de cuatro cámaras según Allan *et al.*⁴ y descripción de las características que deben observarse en casos de normalidad. (AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo).

En ese año, Allan *et al.*⁴ describen el **corte de cuatro cámaras** como un método sencillo de evaluar el corazón fetal y con la finalidad de incorporarlo de forma sistemática en el estudio de rutina fetal. Este corte, tal y como lo describe en su artículo, se obtiene en una sección transversal del tórax, con la columna en la parte posterior y al menos una de las costillas visualizada en su totalidad. Especifica también los elementos que deben observarse (Figura 26) y las características que deben cumplir para considerar que los hallazgos son normales (Tabla 1).

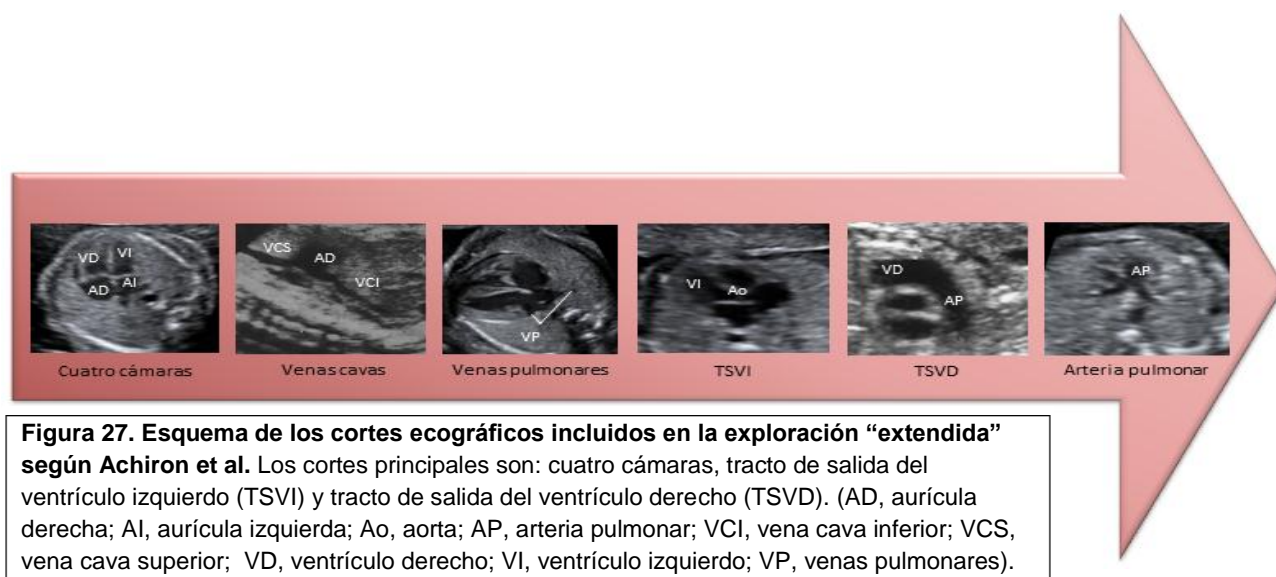
Tabla 1 . Elementos de visualización obligada en el corte ecográfico de cuatro cámaras

Características generales	Sitos, eje y posición cardiacos normales El corazón ocupa un tercio del área torácica La mayor parte del corazón ocupa el hemitórax izquierdo Cuatro cámaras cardiacas (2 aurículas y 2 ventrículos) No signos de derrame pericárdico ni hipertrofia miocárdica
Aurículas	Aurículas de tamaño similar Foramen oval permeable batiendo en aurícula izquierda <i>Septum primum</i> auricular presente
Ventrículos	Ventrículos de tamaño similar No signos de hipertrofia de la pared miocárdica Banda moderadora en ventrículo derecho Septo interventricular íntegro (desde el ápex hasta la cruz cardiaca)
Válvulas	Ambas válvulas auriculoventriculares se abren y mueven libremente La inserción de las valvas de la tricúspide es más apical que la inserción de la mitral

Allan *et al.* defienden que la aplicación rutinaria del corte de cuatro cámaras en un programa de cribado de defectos cardiacos congénitos permite detectar alrededor del 50-60% de las anomalías estructurales severas que se presentan en el primer año de vida⁴. De esta forma comienza a establecerse el cribado de estos defectos en la exploración rutinaria prenatal. Este cribado permitiría que ante la sospecha de una anomalía, el caso sea referido a un centro con mayor experiencia y medios para el cuidado postnatal. La evaluación cardiaca fetal mediante únicamente el corte de cuatro cámaras es lo que ha venido a llamarse la exploración “**básica**”.

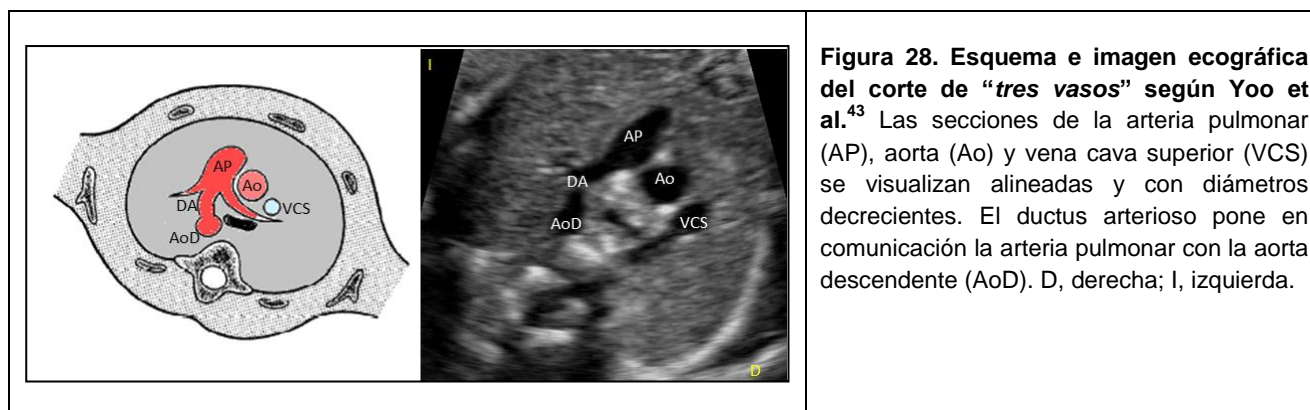
Años más tarde, en 1992, Achiron *et al.*⁴² publican un trabajo cuyo objetivo es mejorar la frecuencia diagnóstica de cardiopatías en gestaciones de bajo riesgo. Su propuesta constituye la exploración “**extendida**” y partiendo de la exploración de cuatro cámaras incorpora nuevos cortes de visualización del corazón con los que estudia fundamentalmente la anatomía de los grandes vasos. La sistemática que propone en su estudio comienza con la obtención de un corte de cuatro cámaras y a continuación, mediante un giro del transductor de 90° visualiza las venas cava superior e inferior en un plano longitudinal. Además, incorpora la obtención de un corte de las

venas pulmonares, del tracto de salida del ventrículo izquierdo, del ventrículo derecho y de la bifurcación de la arteria pulmonar (Figura 27). En definitiva, Achiron *et al.* concluyen que la adición de dos cortes relativamente sencillos a nivel de los tractos de salida de ventrículo izquierdo y derecho, resulta en un incremento de la detección (70-80% frente a un 50-60%) de anomalías con respecto a la exploración básica, sobre todo, de los defectos que involucran a las conexiones ventrículo-arteriales.



Progresivamente, se describen nuevos cortes que van sumándose a los anteriores. Así, Yoo *et al.*⁴³ en 1997, presentan un nuevo plano ecográfico para facilitar la detección de anomalías de los tractos de salida y de los grandes vasos. Sugiere, que el corte de cuatro cámaras es válido para el cribado rutinario de las anomalías cardíacas congénitas debido a su sencillez, sin embargo, otros cortes como los de los tractos de salida (que propone Achiron *et al.*) son difíciles de obtener y consumen tiempo en la exploración habitual. Para dar respuesta a este problema sin perder capacidad diagnóstica, especialmente de los defectos de los grandes vasos, Yoo *et al.* definen un nuevo corte ecográfico más sencillo para explorarlos. Este corte se denomina corte de “**tres vasos**” y consiste en un plano ecográfico axial, paralelo al cuatro cámaras, que atraviesa el mediastino superior fetal y permite la visualización de una sección oblicua de la arteria pulmonar y las secciones transversas de la aorta ascendente y de la vena cava superior (Figura 28). Los tres

vasos se muestran alineados desde una posición anterior e izquierda a una posterior y derecha del mediastino y con diámetros decrecientes en condiciones normales. Según Yoo *et al.*, la evaluación del tamaño, alineamiento, disposición y número de los vasos en este corte permite la detección de la mayoría de los defectos de los tractos de salida ventriculares y de los grandes vasos, sin las dificultades propias de los cortes de los tractos de salida⁴³.



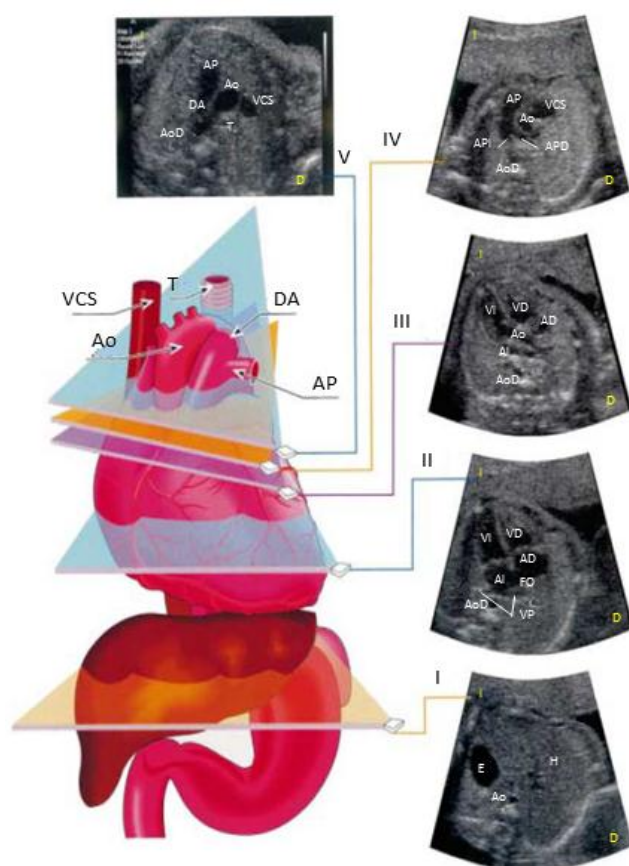
A medida que la exploración cardíaca fetal se incorpora a la evaluación rutinaria del feto para el cribado de defectos cardíacos congénitos, se objetivan las dificultades generadas en la obtención de determinados cortes ecográficos, fundamentalmente los longitudinales, por ser en gran medida, dependientes de la posición fetal y de la habilidad del operador. Con la idea de lograr una metodología simple y fácilmente aplicable al cribado rutinario, que consuma poco tiempo sin reducir la capacidad diagnóstica, Yagel *et al.*⁴⁴ propone en 2001 la exploración cardíaca fetal en cinco planos transversos. Estos planos, de caudal a craneal, incluyen: 1) un plano transverso del abdomen superior; 2) el corte de cuatro cámaras; 3) el corte de cinco cámaras para visualizar la raíz aórtica; 4) la bifurcación de la arteria pulmonar y; 5) un corte de “**tres vasos-tráquea**” (Figura 29). Con respecto a los cortes descritos anteriormente por otros autores, en este esquema se añade un corte de la región superior del abdomen que permite la determinación del situs visceral y una modificación sobre el corte de “tres vasos” de Yoo denominado corte de “tres vasos-tráquea”, que a diferencia del primero, permite visualizar una sección transversa del arco aórtico y la posición relativa de los grandes vasos con respecto a la tráquea (Tabla 2).

Tabla 2. Lista básica de comprobación en el corte de tres vasos-tráquea (3VT).

Elementos a evaluar en el corte 3VT
1. Tamaño de los vasos
2. Forma de los vasos
3. Número de vasos
4. Disposición de los vasos
5. Alineamiento de los vasos
6. Dirección del flujo (si se emplea Doppler color)

Este último corte es útil en la detección de los defectos de los grandes vasos y, en concreto, para el estudio del arco aórtico, resulta más eficiente al reducir el tiempo de obtención⁴⁵. Yagel *et al.* subrayan la facilidad de obtención de los cortes mediante un movimiento único de desplazamiento de la sonda ecográfica en sentido craneal. Sugiere la posibilidad de aplicar este esquema de exploración en toda gestante, incluso en etapas precoces del 2º trimestre, y no sólo entre las 18 y 22 semanas, que era el periodo recomendado por el American Institute of Ultrasound in Medicine

(AIUM) para realizar la exploración cardiaca fetal⁴⁶.

**Figura 29. Esquema de los cinco cortes transversos de Yagel.**

De caudal a cefálico los cortes muestran: I) región superior del abdomen fetal, II) corte de cuatro cámaras, III) tracto de salida del ventrículo izquierdo, IV) tracto de salida del ventrículo derecho y V) corte de tres vasos-tráquea. (AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AoD, aorta descendente; AP, arteria pulmonar; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; D, derecha; DA, ductus arterioso; E, estómago; FO, foramen oval; H, hígado; I, izquierda; T, tráquea; VCS, vena cava superior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VP, venas pulmonares).

2.3.3. Evaluación ecográfica del timo fetal

El timo es un órgano linfoepitelial de origen ectoendodérmico, el primero en aparecer entre todos los órganos linfoides y responsable de la capacitación inmunológica de los linfocitos T. Clásicamente, la función del timo ha estado relacionada con el rechazo de trasplantes, las reacciones de hipersensibilidad y la reacción de injerto contra huésped. También puede considerarse como un órgano del sistema endocrino ya que secreta hormonas y otros factores solubles, que además de controlar la producción y maduración de los linfocitos T en el timo, regulan la actividad y las interacciones de las células T en los tejidos periféricos. Anatómicamente se encuentra estrechamente relacionado con el corazón y los grandes vasos por delante de los cuales se sitúa en el mediastino anterior.

La visualización ecográfica del timo fetal fue descrita por primera vez por Felker *et al.* en 1989 confirmando así la posibilidad de observar este órgano en la vida intrauterina⁴⁷. Este autor clasifica el timo en función de su ecogenicidad en relación al parénquima pulmonar circundante y describe la medición del diámetro anteroposterior de este órgano entre el esternón y los grandes vasos⁴⁷. El timo fetal se visualiza como una estructura ligeramente ovalada y algo menos ecogénica que el pulmón. A menudo, es posible identificar una línea hipoeoica en la interfase entre el timo y el parénquima pulmonar, especialmente cuando el ángulo de insonación es favorable (Figura 30)⁴⁷.

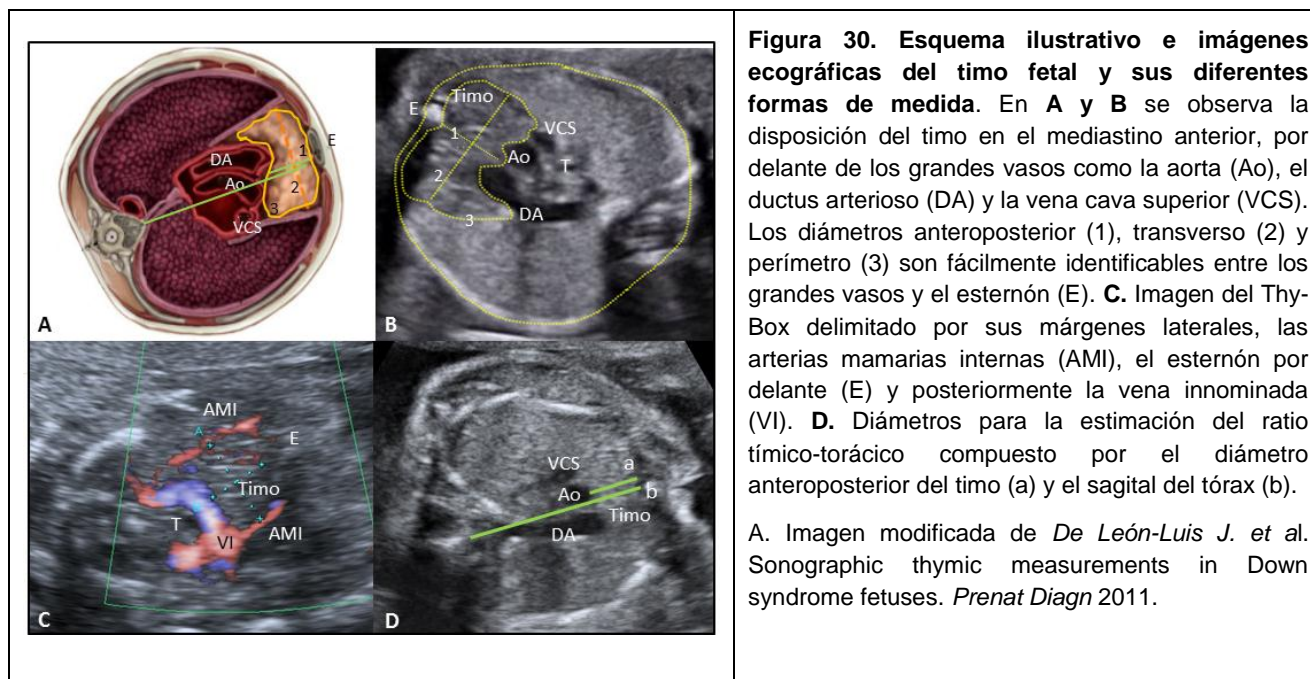
Tras la descripción de Felker *et al.*, en 2002 Zalel *et al.*⁴⁸ describen la medida del perímetro tímico en función de la edad gestacional, mediante ecografía transvaginal y transabdominal. Años más tarde, en 2007, Cho *et al.*⁴⁹ intentan soslayar las dificultades que observa en la medición del timo fetal mediante las técnicas descritas. Consideran que la medida del diámetro anteroposterior se encuentra muy sujeta a las variaciones anatómicas de los grandes vasos, sobre todo en casos de patología cardíaca y que la medida del perímetro consume tiempo y en ocasiones, la interfase entre el timo y el pulmón es difícil de delimitar. Proponen entonces estudiar el timo mediante la medición de su diámetro transversal en el corte de tres vasos-tráquea y aporta la relación de este diámetro con la edad gestacional (Figura 30). Desde estos primeros trabajos han ido surgiendo otras publicaciones que evaluaban el timo fetal tanto en situaciones de normalidad como en casos

patológicos⁵⁰⁻⁵⁴. Concretamente en esta área, nuestro equipo ha contribuido ampliamente al estudio ecográfico del timo fetal en los últimos años. En los trabajos de De León-Luis *et al*^{51, 55}. y Gámez *et al*⁵³. se muestran resultados de las medidas del diámetro transverso y perímetro tímicos en gestaciones de nuestro medio, señalando la ausencia de diferencias en función del sexo fetal o la corionicidad. Nuestro equipo ha trabajado también en el estudio del timo en condiciones patológicas, como en casos de fetos afectados de síndrome de Down o exposición materna a fármacos^{52, 56}. Incluso, se han aportado datos en relación a la reproducibilidad de las medidas tímicas entre la ecografía y la resonancia magnética fetales⁵⁷. Estas publicaciones vienen a reflejar el interés que nuestro equipo ha manifestado en los últimos años en el abordaje del timo fetal.

En último término, se han descrito dos técnicas para la observación y medición del timo fetal con una metodología diferente. Una de ellas se basa en la determinación del Thy-Box o “caja del timo”⁵⁸. El Thy-Box se define, tal y como lo presentan Paladini *et al*.⁵⁸ en su artículo, como el espacio que ocupa el timo fetal entre sus límites anatómicos ecográficos. Estos límites vienen a ser, el esternón por delante, los grandes vasos por detrás y ambas arterias mamarias internas lateralmente. Este autor insiste en la utilidad de emplear las arterias mamarias internas como elementos que delimitan la región tímica (Figura 30). Estos vasos son ramas de la arteria subclavia y describen un trayecto ligeramente oblicuo y anterior desde su origen hasta alcanzar la pared posterior de la caja torácica. El objetivo de Paladini en la descripción del Thy-Box es facilitar la identificación de este órgano en casos de patología cardíaca conotruncal, donde los grandes vasos del mediastino superior suelen estar desplazados de su posición habitual y podrían dificultar la visualización del timo en el corte de tres vasos-tráquea⁵⁸.

Un segundo método para la correcta evaluación del timo, tanto en casos de normalidad como de patología conotruncal, ha sido descrito por Chaoui *et al*.⁵⁹ Este método consiste en la medición del *ratio tímico-torácico* que se obtiene con el cociente del diámetro anteroposterior del timo en el plano de tres vasos-tráquea y el diámetro sagital mediastínico (desde la cara posterior del esternón hasta el borde anterior del cuerpo de la vértebra torácica) (Figura 30)⁵⁹. Su utilidad reside

fundamentalmente en la identificación del timo en los casos de hipoplasia/aplasia tímica en el contexto de anomalías conotruncuales o síndrome de Di George, donde como se ha descrito previamente, los grandes vasos pueden presentar anomalías anatómicas que dificulten la visualización de este órgano.



2.3.4. Evaluación ecográfica de las arterias subclavias fetales

La visualización ecográfica de ambas arterias subclavias fetales en su posición normal se realiza en un plano transverso del tórax, ligeramente craneal al corte de tres vasos-tráquea y mediante el empleo habitual de Doppler color con bajas velocidades. Las arterias subclavias se visualizan, a cada lado del tórax, como un vaso con un origen anterior a la tráquea y un trayecto en forma de **S** en dirección al miembro superior fetal (Figura 31)⁶⁰ y a diferencia de otras estructuras del sistema cardiovascular fetal, su visualización en modo bidimensional no ha cambiado sustancialmente con el paso de los años. Además de su observación en el plano axial, que corresponde al plano preferencial para observar estos vasos, se ha descrito su visualización en el plano longitudinal. Como se discutirá más adelante, la imagen de las arterias subclavias en este plano no está exenta de dificultades^{56,58}. Al igual que con el timo fetal, nuestro equipo ha trabajado ampliamente en

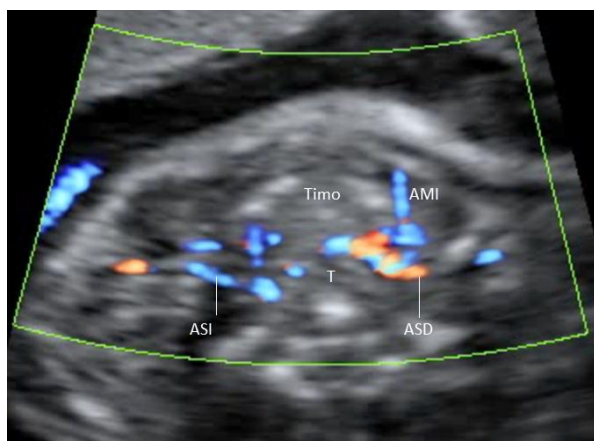


Figura 31. Imagen ecográfica del mediastino superior que muestra ambas arterias subclavas derecha (ASD) e izquierda (ASI). Se identifica la tráquea (T), el timo y la arteria mamaria interna derecha (AMI) en una posición más anterior.

diversos aspectos relacionados con las arterias subclavas fetales⁶¹⁻⁶³. Entre ellos destaca la descripción de la visualización en el plano coronal de la arteria subclavia derecha cuando ésta se caracteriza por tener un origen aberrante⁶⁴⁻⁶⁶.

2.4. DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO DE EXPLORACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR FETAL MEDIANTE CORTES AXIALES (ALEESCA)

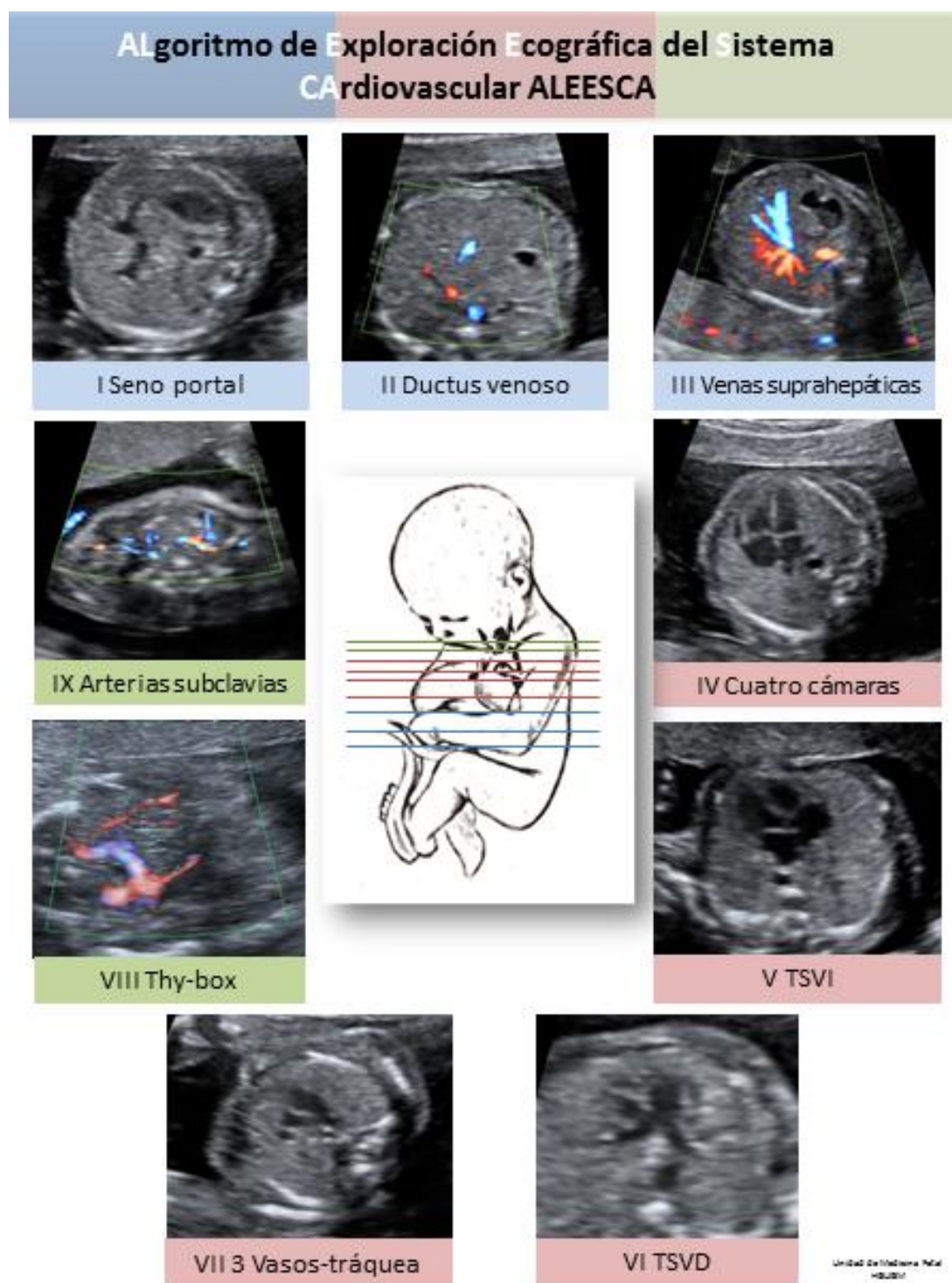


Figura 32. Esquema del algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal ALEESCA. Las figuras (Cortes I-IX) representan los diferentes cortes axiales ecográficos de que se compone el algoritmo, desde el seno portal hasta las arterias subclavias.

ALEESCA es un algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal compuesto por 9 cortes axiales que se obtienen a nivel del abdomen y tórax fetales, en concreto desde la entrada de la vena umbilical hasta el nivel de las arterias subclavas, en un área de exploración que contiene el hígado, el corazón y el mediastino (Figura 32).

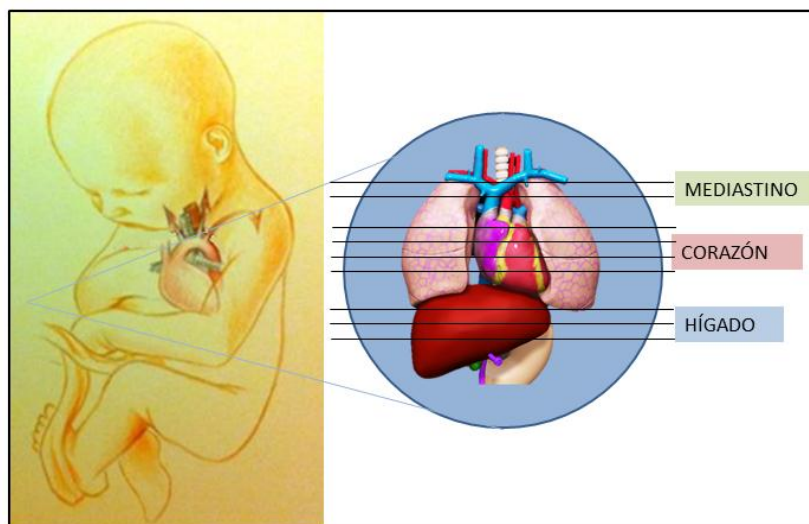


Figura 33. Esquema ilustrativo de la ubicación de los nueve cortes axiales que forman el algoritmo ALEESCA.
Figura de la derecha original por D. Rubén Hernández.

De forma más específica, esta área engloba, de caudal a cefálico y sucesivamente: el hígado fetal y sus principales vasos, aferentes y eferentes; el corazón, las grandes arterias y venas relacionadas con él, órganos adyacentes como el timo y finalmente el árbol vascular braquiocefálico. La sistemática de exploración se fundamenta en el uso de cortes axiales, algunos de ellos son los mismos que los que se emplean habitualmente en la exploración de la morfología cardíaca, lo que disminuye la curva de aprendizaje de todo el algoritmo. Como se ha descrito anteriormente en la introducción, el uso de cortes axiales ecográficos constituye la herramienta fundamental para la exploración cardíaca prenatal, desde la introducción del corte de cuatro cámaras⁴ hasta la descripción de la sistemática en cinco cortes axiales de Yagel⁴⁴. Con este algoritmo proponemos una evaluación ampliada, no sólo del corazón fetal, sino del sistema cardiovascular en su conjunto, considerando los principales elementos que lo componen y sus relaciones anatómicas y funcionales con otros órganos. La evolución que ha seguido el estudio

ecográfico cardíaco se ha fundamentado en la incorporación sucesiva de diferentes cortes axiales que permitieran una mayor capacidad diagnóstica. Con ALEESCA queremos, de forma similar, introducir nuevos cortes que amplíen el área de exploración e incluyan estructuras embriológicamente relacionadas, que en su conjunto representan la circulación fetal, y sin que repercuta de forma negativa en el tiempo de exploración, una vez completada la curva de aprendizaje. De esta forma, creemos que el conocimiento aportado por ALEESCA puede mejorar nuestro entendimiento del sistema cardiovascular y la capacidad diagnóstica de sus anomalías de forma más eficiente. Así, a la exploración ecocardiográfica “**básica**” y “**extendida**” se han incorporado nuevos cortes para evaluar la circulación hepática (venas aferentes y eferentes), el timo y vasos del área mediastínica (arterias subclavias).

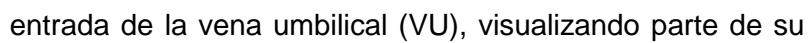
ALEESCA incluye un total de 9 cortes (Figura 32):

- ✓ **3** en la región hepática (seno portal, ductus venoso y venas suprahepáticas).
- ✓ **4** cortes cardíacos (cuatro cámaras, tractos de salida del ventrículo izquierdo y derecho, y tres vasos-tráquea).
- ✓ **2** mediastínicos (Thy-Box y arterias subclavias).

La descripción de dichos cortes ha sido realizada con anterioridad por otros autores, tal y como se describe en la introducción.

La sistemática de exploración del algoritmo ALEESCA se realiza en modo B, sin embargo se considera la aplicación de técnicas complementarias como el Doppler color*, para facilitar la identificación de estructuras anatómicas y/o su correcta función fisiológica que de otra forma serían difíciles de valorar.

También se considera la posibilidad de obtener cortes longitudinales en los casos en los que la exploración axial sea insuficiente o se quiera valorar conexiones superiores e inferiores de los vasos en estudio.



El seno portal, definido según Mavrides *et al.*, se extiende

apropiada para la obtención de estas imágenes es la que

Para obtener el corte ecográfico descrito por Kivilevitch *et*

Figura 34. Esquema anatómico de la vascularización hepática fetal. Se identifican la vena umbilical (VU) las venas porta principal (VPP), porta izquierda y sus ramas inferior y superior (VPI, VPII, VPIS) y la vena porta derecha y sus ramas anterior y posterior (VPD, VPDA, VPDP), conformando el seno portal.

forma que visualicemos la confluencia del seno portal con la vena porta principal (VPP), que discurre entre el estómago y la aorta descendente (Figura 35) ⁴¹.

El corte ecográfico del seno portal o **Corte I** permite visualizar varias estructuras de referencia: a) la columna vertebral en la parte posterior; b) anterior y a su izquierda, la aorta descendente; c) anterior y a su derecha la vena cava inferior (VCI); d) el estómago en el hemiabdomen izquierdo y e) el espacio vascular en forma de **L** del seno portal, en el hemiabdomen derecho, cuya concavidad está orientada hacia el lado derecho, en sentido contrario a la cámara gástrica. En este trayecto vascular se identifican la VPI con todas o algunas de sus ramas (superior, inferior y medial), la confluencia de la misma con la VPD y sus ramas (anterior y posterior) y la anastomosis de ambas con la VPP (Figura 36). La porción intrahepática de la VU no aparece en este corte puesto que el plano de visualización es ligeramente craneal a este vaso.

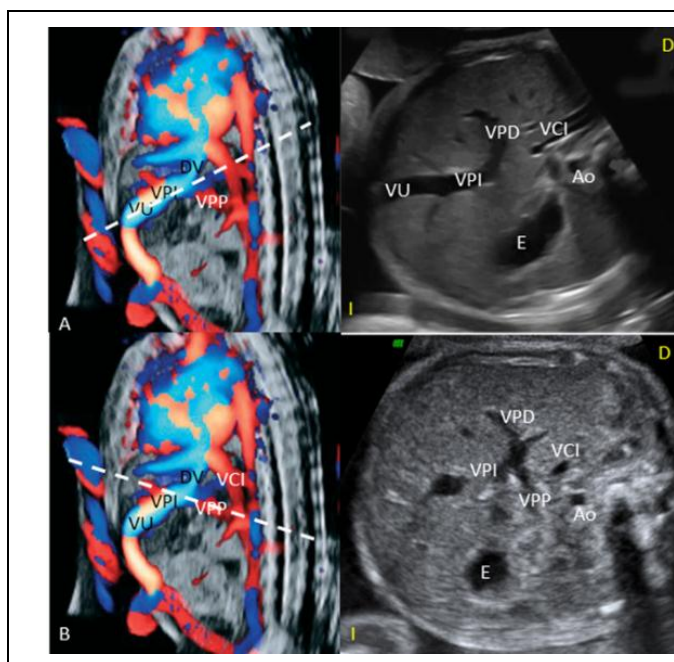


Figura 35. Imágenes de los planos ecográficos transversos del abdomen fetal. A) Plano de la circunferencia abdominal. Este plano, oblicuo en sentido posterosuperior, pasa a nivel de la VU, la VPI y la VCI y no permite visualizar el seno portal. Por el contrario, B) muestra el plano oblicuo en sentido posteroinferior que permite la visualización del seno portal. Dicho plano atraviesa la VPI, la VPP y la VCI. En este plano no se visualiza la VU. (Ao, aorta; D, derecha; DV, ductus venoso; E, estómago; I, izquierda, VPD, vena porta derecha).

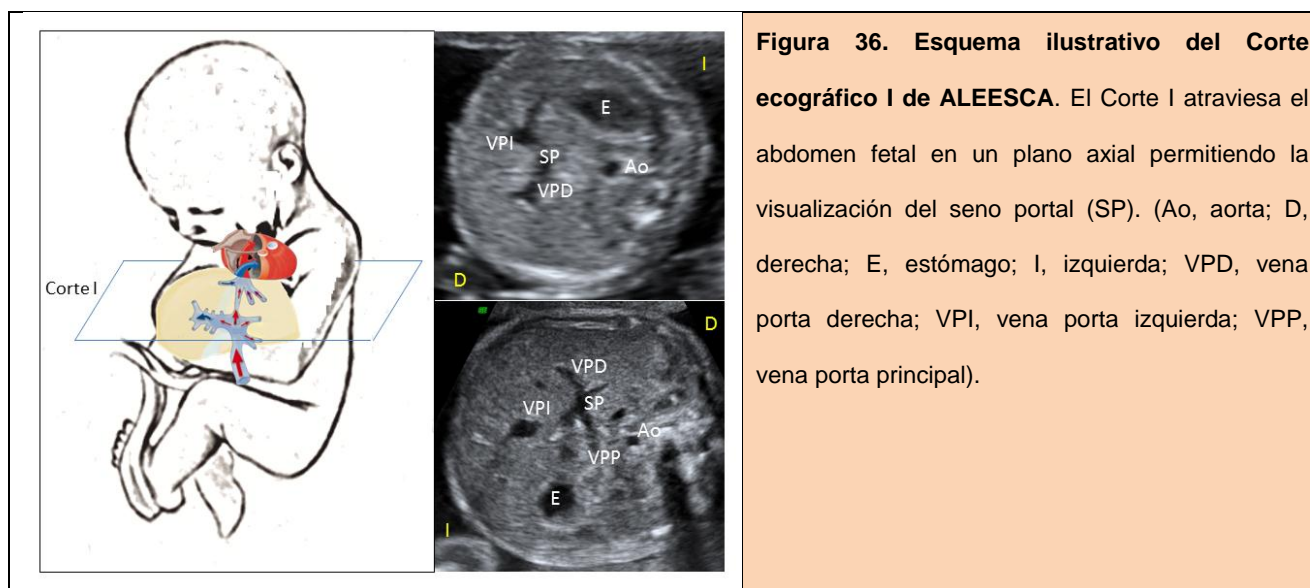


Figura 36. Esquema ilustrativo del Corte ecográfico I de ALEESCA. El Corte I atraviesa el abdomen fetal en un plano axial permitiendo la visualización del seno portal (SP). (Ao, aorta; D, derecha; E, estómago; I, izquierda; VPD, vena porta derecha; VPI, vena porta izquierda; VPP, vena porta principal).

Técnicas ecográficas complementarias

❖ Doppler color

La aplicación de Doppler color de alta definición se considerará cuando la visualización del seno portal sea incompleta o difícil empleando exclusivamente el corte transversal. Con la utilización de esta técnica es posible visualizar el espacio vascular del seno portal como una imagen en forma de L, de convexidad medial, que capta señal Doppler y que muestra una dirección de flujo hacia el lóbulo hepático derecho. La imagen Doppler pone de manifiesto la confluencia de la VPP con la VPI, así como las ramificaciones anterior y posterior de la VPD (Figura 38A).

❖ Corte ecográfico longitudinal

La exploración en corte longitudinal de la parte superior del abdomen fetal complementa la visualización de los planos transversos. Esta aproximación permite observar la vena umbilical en su punto de entrada en el abdomen de feto. Su trayecto intrahepático, desde un plano superficial en su entrada al ombligo hasta un plano profundo, lo realiza en sentido craneal hasta alcanzar la VPI y las conexiones vasculares que se establecen para formar el sistema venoso umbilico-portal (Figura 38B). Podemos visualizar en este plano la VPI que se dirige posteriormente hasta su

anastomosis con la VPP y por encima de esta unión, el trayecto del DV. En la región más posterior del abdomen se identifican la VCI y la aorta descendente. El corte longitudinal presenta la limitación de no poder identificar la morfología del seno venoso portal ya que no es posible determinar la angulación existente en la unión de la VPP con la VPI.

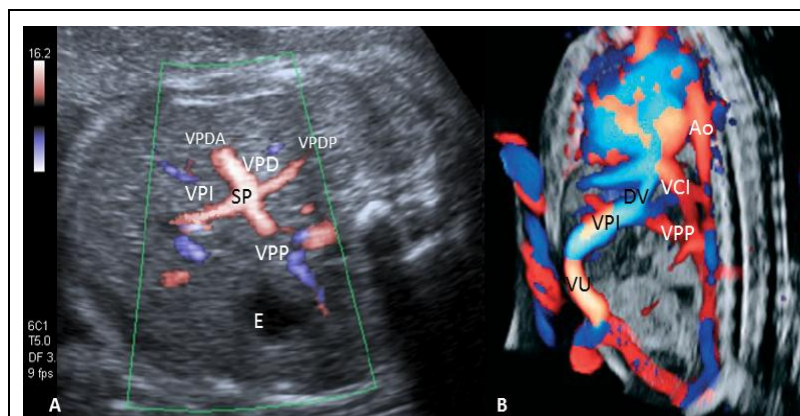
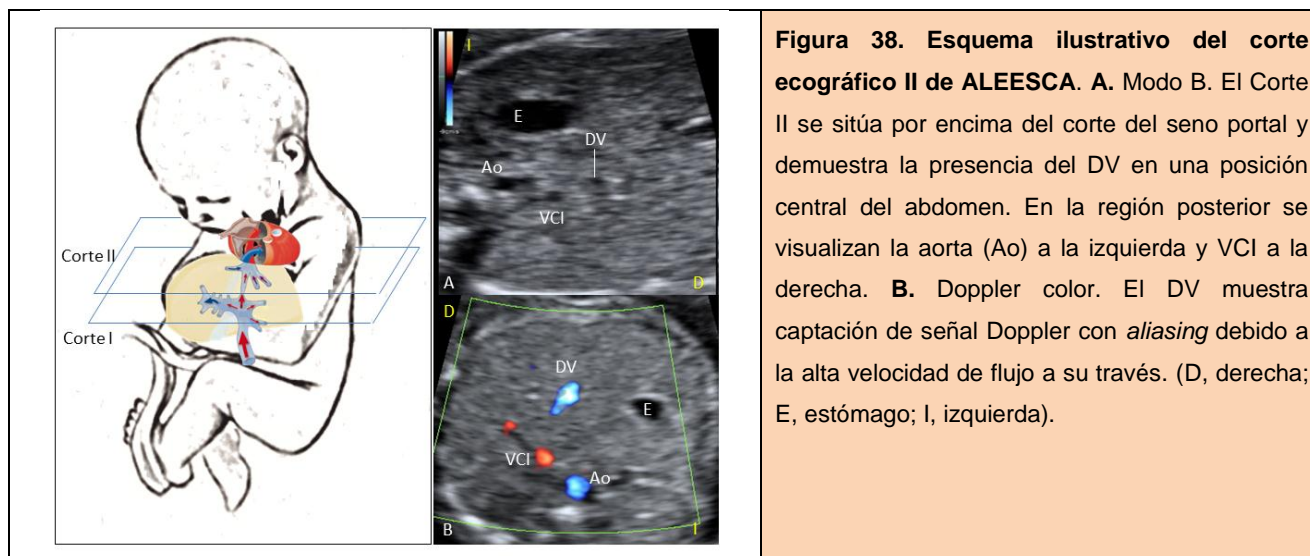


Figura 37. Corte ecográfico I de ALEESCA. A. Plano transversal con Doppler color. Se observa el seno portal y los vasos que lo conforman. La señal vascular con Doppler color muestra flujo en dirección al lóbulo hepático derecho. B. Plano longitudinal. Se objetiva la VPI y su confluencia con la VPP a la altura del seno portal.

2.4.2. Corte ecográfico II. Ductus venoso

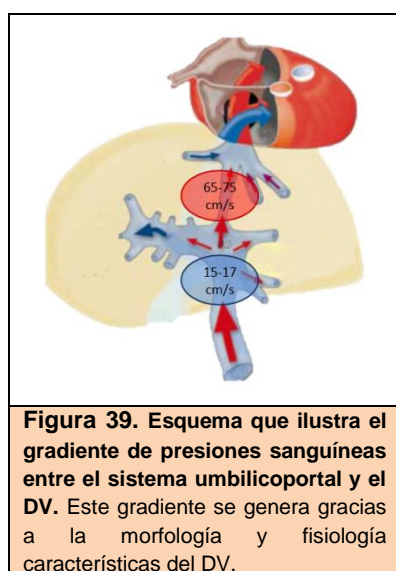
El DV junto con la vena umbilical, el seno venoso portal y la VPP, constituyen los vasos aferentes o de entrada al hígado. La observación ecográfica del DV tal y como ha sido descrito por Kiserud *et al.*³⁶ se realiza en un plano transverso de la región superior del abdomen fetal, por encima del corte de referencia para la circunferencia abdominal y del **Corte I** de ALEESCA. El DV es un vaso fino (aproximadamente un tercio del diámetro de la VU) que tiene su origen en la VPI antes de que se oriente hacia la derecha para confluir con la VPD. El DV pone en comunicación el seno portal con la VCI y tiene un trayecto en dirección craneal, anteroposterior y lateromedial.

La visualización del DV mediante ecografía bidimensional aislada puede resultar difícil debido al escaso calibre del vaso. Éste se localiza prácticamente en la línea media del abdomen, en el seno del parénquima hepático. A su izquierda es posible identificar el estómago y posteriormente la columna vertebral así como secciones transversales de la aorta descendente a la izquierda y de la VCI, a la derecha (Figura 39)⁴¹.



❖ Doppler color

La aplicación de Doppler color en este corte permite identificar el DV ya que se manifiesta como un punto de *aliasing* debido a las altas velocidades de flujo sanguíneo en el interior de este vaso. Entre otras razones, esta aceleración del flujo sanguíneo se debe al gradiente de presiones umbilico-cava y a la morfología característica de este vaso (morfología en trompeta asociada al efecto Venturi⁷¹), de forma que la velocidad del flujo sanguíneo pasa de 15 -17 cm/s en el segmento intrahepático de la vena umbilical a 65-75 cm/s en el DV (Figura 40)⁴¹.



❖ Corte ecográfico longitudinal

La exploración del DV en el corte longitudinal precisa la obtención de un corte sagital ligeramente desplazado a la derecha del abdomen, que pase a través del trayecto del DV. La imagen que se obtiene es similar a la descrita en el **Corte I**, es decir, la vena umbilical en su trayecto intrahepático, parte de la VPI y su unión con la VPP así como el origen del DV y su trayecto hasta alcanzar la VCI (Figura 38).

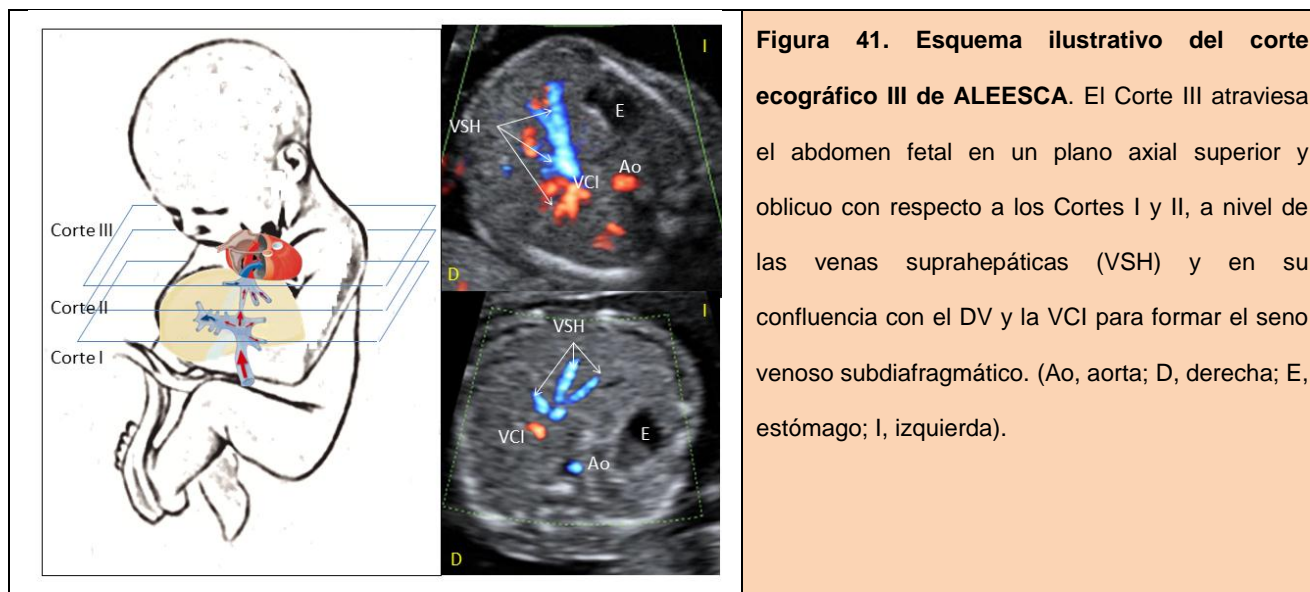


Figura 41. Esquema ilustrativo del corte ecográfico III de ALEESCA. El Corte III atraviesa el abdomen fetal en un plano axial superior y oblicuo con respecto a los Cortes I y II, a nivel de las venas suprahepáticas (VSH) y en su confluencia con el DV y la VCI para formar el seno venoso subdiafragmático. (Ao, aorta; D, derecha; E, estómago; I, izquierda).

❖ Doppler color

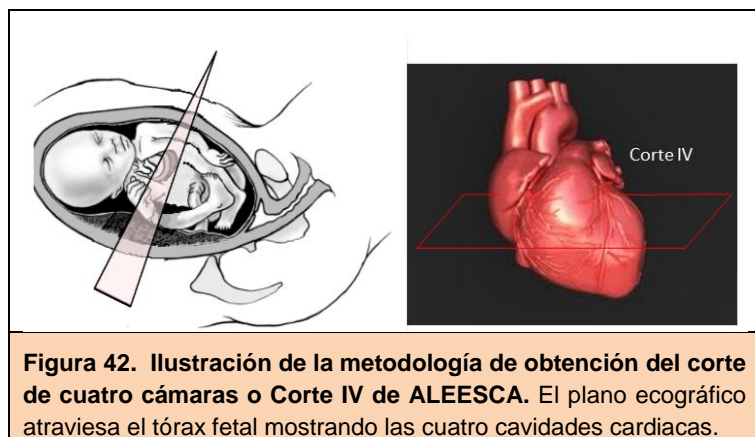
Permite visualizar la configuración en tridente del sistema venoso suprahepático y la dirección del flujo sanguíneo hacia la circulación venosa de retorno de la VCI (Figura 41).

❖ Corte ecográfico longitudinal

Las VSH se visualizan en una posición anterior y superior con respecto al DV y a diferencia de éste, sin conexión con la vena umbilical. En su parte craneal desembocan junto con el DV y la VCI en el seno venoso subdiafragmático antes de verter el flujo sanguíneo en la aurícula derecha (Figura 38). Presenta la limitación de que no es posible visualizar las tres venas que lo componen en un mismo plano. Para poder identificar los tres vasos, sería preciso desplazar el transductor lateralmente a derecha e izquierda del abdomen fetal en este mismo corte.

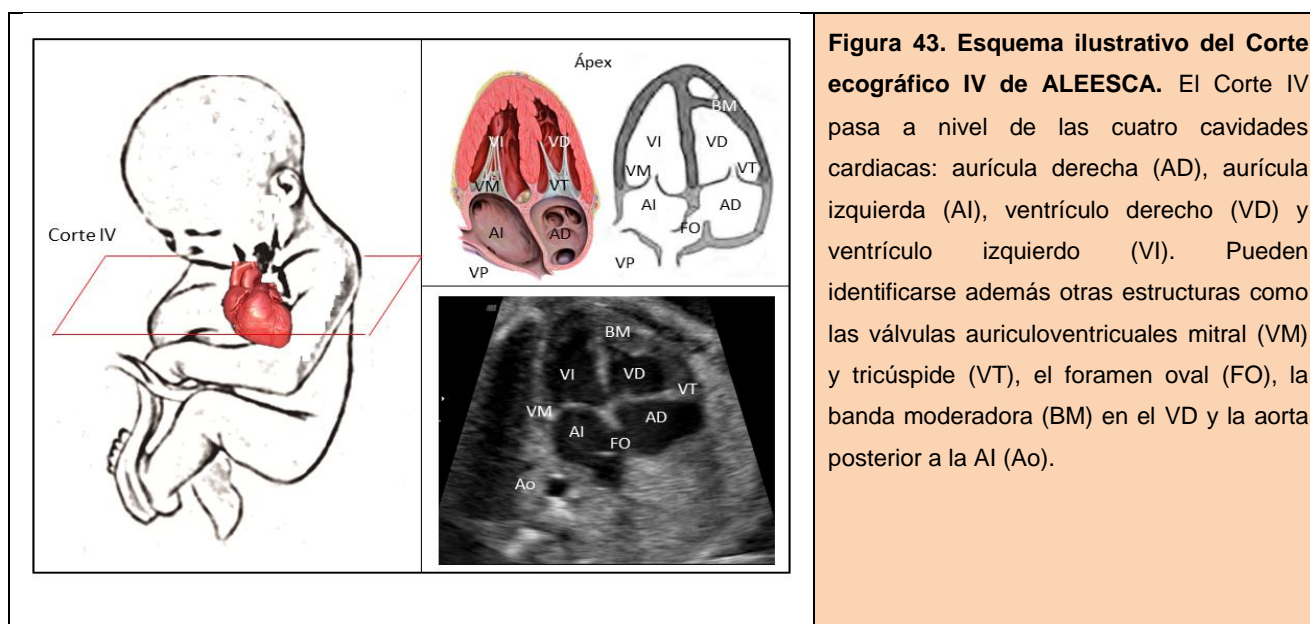
2.4.4. Corte ecográfico IV. Cuatro cámaras cardíacas

La obtención del corte de cuatro cámaras cardíaco tal y como fue descrita por Allan *et al.* en 1986 precisa la realización de un corte ecográfico transverso que atraviesa el tórax fetal (Figura 43) y muestra la columna en una posición posterior y al menos una costilla completa (Figura 44)⁴. En este corte se visualizan las *vías de entrada* de la sangre en las cuatro cavidades del corazón.



El corte de cuatro cámaras puede variar ligeramente en función de la orientación del haz ultrasónico, sin embargo, ciertas características deben visualizarse invariablemente (Tabla 1)²⁰:

La visualización del drenaje de las venas pulmonares en la aurícula izquierda no forma parte de la exploración básica del corte de cuatro cámaras⁴ pero es altamente recomendable (Figura 44). Es necesario además, durante la exploración en este corte, comprobar la idoneidad del ritmo (frecuencia de 120-160 lpm) y la contractilidad cardíaca.



❖ Doppler color

La aplicación complementaria de Doppler color en el corte de cuatro cámaras se realiza cuando la visualización convencional en modo B es insatisfactoria. Permite estudiar el flujo sanguíneo y su direccionalidad a través de las principales conexiones entre las cavidades: paso de sangre de

aurícula derecha a izquierda a través del foramen oval y de ambas aurículas a ventrículos a través de las válvulas mitral y tricúspide. Esta herramienta, indirectamente proporciona información de la dirección del flujo sanguíneo intracardiaco durante la sístole y diástole auricular y ventricular (Figura 45).

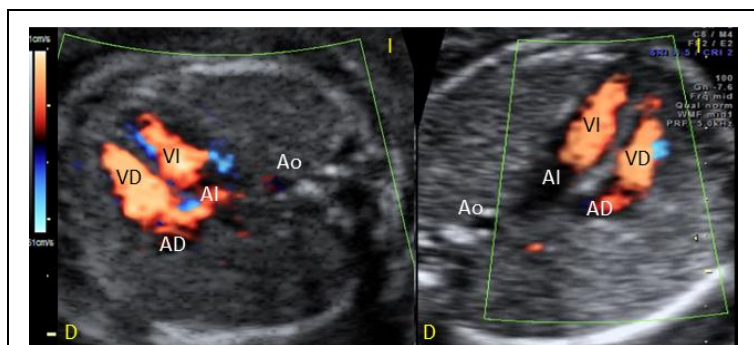


Figura 44. Imagen del Corte IV de ALEESCA aplicando la técnica Doppler color. Se observa flujo de entrada de ambas aurículas a ambos ventrículos (coloreado en rojo). En la parte posterior izquierda del tórax, próxima a la columna se visualiza la aorta descendente (Ao). La imagen izquierda corresponde a un feto en presentación podálica, mientras que la derecha corresponde a una presentación cefálica (AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo).

izquierdas y al mismo tiempo, el tracto de salida de ambos ventrículos. La unión entre aurícula derecha y ventrículo derecho únicamente puede verse con un ligero movimiento parasagital del haz ultrasónico (Figura 46).

❖ Corte ecográfico longitudinal

No suele emplearse como método complementario en el estudio de las cavidades cardiacas dentro de la exploración básica. La obtención de este corte se logra mediante un plano longitudinal que atraviesa tres de las cuatro cavidades cardiacas y demuestra las conexiones auriculoventriculares

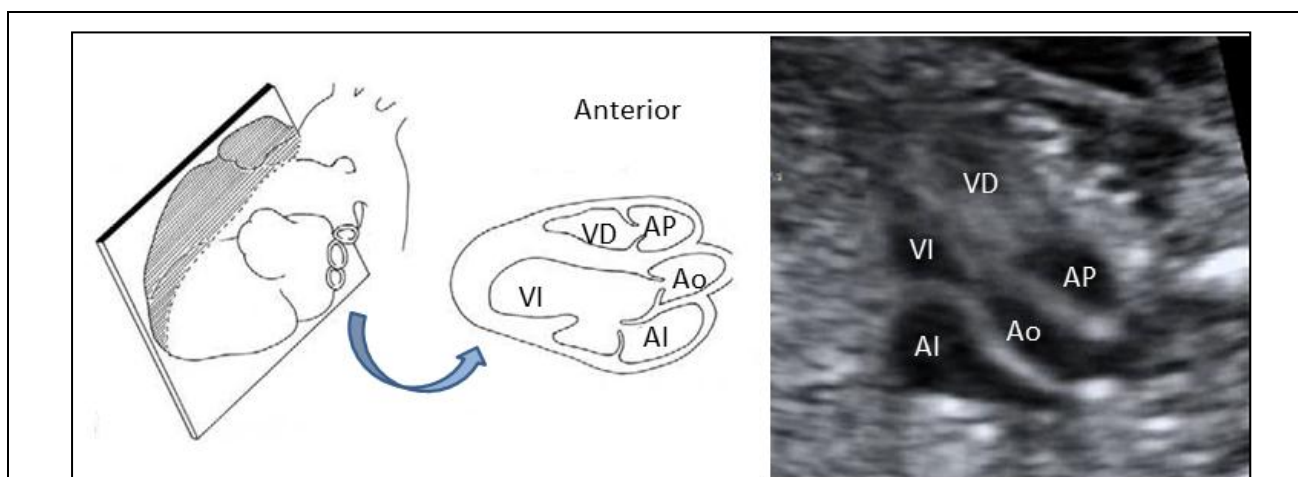


Figura 45. Imagen en plano longitudinal del Corte IV de ALEESCA. Se muestran ambos ventrículos así como la conexión entre aurícula (AI) y ventrículo izquierdo (VI). La visualización de la aurícula derecha (AD) precisaría desplazar el transductor hacia la derecha ligeramente desde esta posición. Puede observarse también el tracto de salida del VI y la aorta (Ao) así como un pequeño segmento de la arteria pulmonar (AP).

2.4.5. Corte ecográfico V. Tracto de salida del ventrículo izquierdo

La obtención del corte ecográfico para la exploración del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) fue descrita por Achiron *et al.* en 1992⁴². Este corte se logra angulando ligeramente el transductor desde la posición del corte de cuatro cámaras hacia la cabeza y el hombro derecho fetal (entre 5° y 15°), cuando el septo interventricular se encuentra tangencial al haz de ultrasonidos. Cuando el septo se encuentra perpendicular, este corte se obtiene rotando el haz hasta visualizar el TSVI²⁰. Mediante cualquiera de las dos técnicas, en este corte se demuestra la presencia de un vaso que se origina en el ventrículo izquierdo, separado del mismo por la válvula aórtica y que en condiciones normales corresponde a la aorta (Figuras 47 y 48). Debe documentarse la continuidad entre la pared aórtica anterior y el septo ventricular.

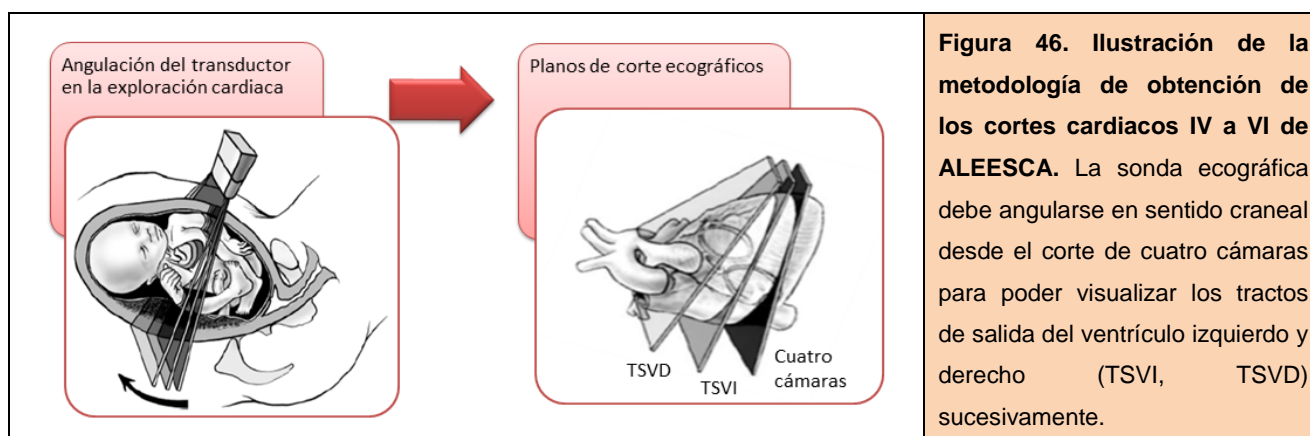


Figura 46. Ilustración de la metodología de obtención de los cortes cardíacos IV a VI de ALEESCA. La sonda ecográfica debe angularse en sentido craneal desde el corte de cuatro cámaras para poder visualizar los tractos de salida del ventrículo izquierdo y derecho (TSVI, TSVD) sucesivamente.

❖ Doppler color

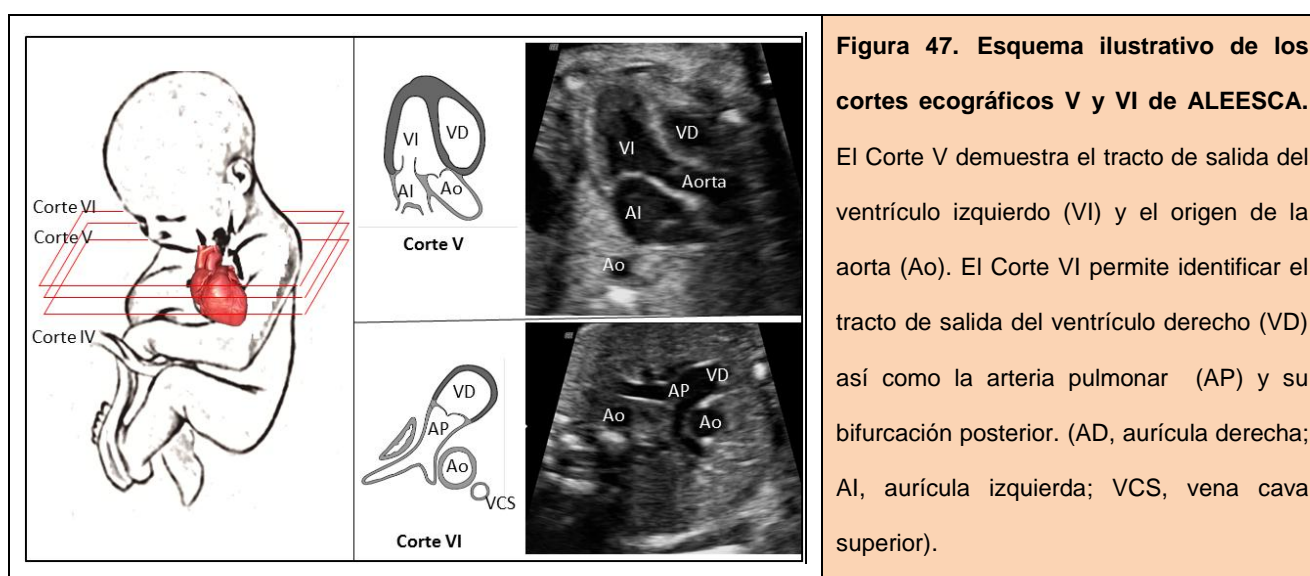
La aplicación complementaria de Doppler color en este corte permite estudiar el flujo sanguíneo y su direccionalidad desde el ventrículo izquierdo a la aorta e indirectamente la función valvular aórtica y la sístole ventricular (Figura 49).

❖ Corte ecográfico longitudinal

La obtención de este corte se logra mediante un plano longitudinal que atraviesa las cuatro cavidades cardíacas y demuestra la salida de la aorta desde su origen en el ventrículo izquierdo. (Figura 50).

2.4.6. Corte ecográfico VI. Tracto de salida del ventrículo derecho

La visualización del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) y del origen del tronco de la arteria pulmonar se obtiene mediante un corte transverso del tórax ligeramente craneal al corte de cuatro cámaras y al corte del TSVI⁴². La metodología de obtención es similar al anterior mediante una ligera angulación o rotación del transductor en función de la posición del septo interventricular en relación al haz ultrasónico. A este nivel es posible observar el origen del tronco pulmonar y su bifurcación en las arterias pulmonares derecha e izquierda, así como una sección transversa de la aorta ascendente y de la vena cava superior²⁰ (Figura 48). Anteriormente y hacia la izquierda de la columna vertebral se identifica en este corte una sección transversa de la aorta descendente.



❖ Doppler color

Al igual que ocurre en el **Corte V**, la aplicación de Doppler color permite estudiar el flujo sanguíneo y su direccionalidad desde el ventrículo derecho a la arteria pulmonar e indirectamente la función valvular pulmonar y la sístole ventricular (Figura 49).

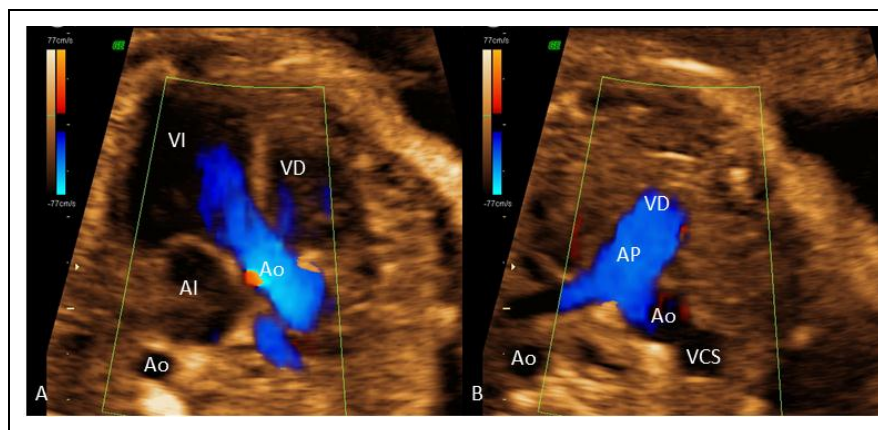


Figura 48. Imágenes ecográficas con Doppler color de los cortes V y VI de ALEESCA. A. El Corte V muestra el TSVI y la aorta (Ao). **B.** El Corte VI muestra el TSVD y la arteria pulmonar (AP). Este vaso se bifurca posteriormente para dar lugar a las arterias pulmonares derecha e izquierda. La dirección del flujo se aleja del transductor en ambos casos ya que las dos arterias presentan flujo anterógrado (VCS, vena cava superior).

❖ Corte ecográfico longitudinal

La obtención de este corte se logra mediante un plano longitudinal que atraviesa ambos ventrículos y concretamente muestra la comunicación entre el ventrículo derecho y la salida de la arteria pulmonar del mismo (Figura 50).

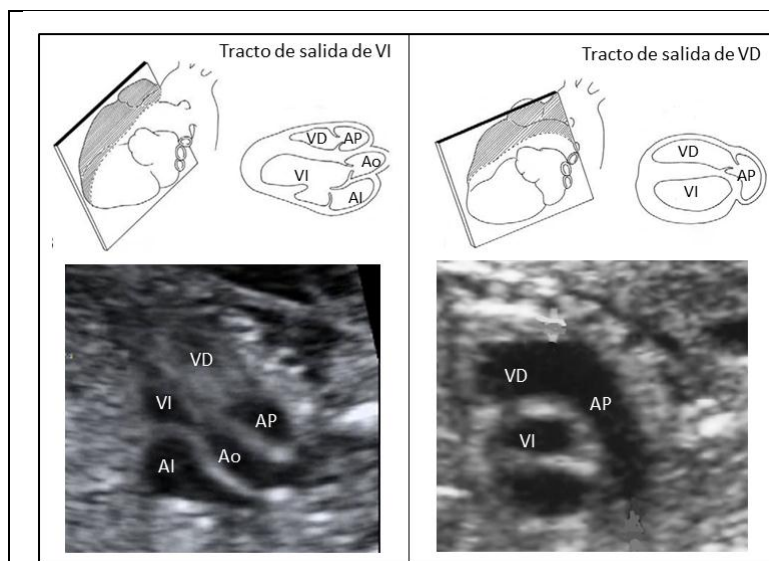


Figura 49. Esquemas e imágenes en plano longitudinal del Corte V y VI de ALEESCA. A la izquierda, se observa el plano longitudinal del Corte V (TSVI). Se muestra la salida de la aorta (Ao) desde el ventrículo izquierdo y las cavidades circundantes. A la derecha, se muestra el plano longitudinal del Corte VI (TSVD). Puede observarse la continuidad del VD con la arteria pulmonar (AP). (AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda).

2.4.7. Corte ecográfico VII. Tres vasos-tráquea

La visualización de las estructuras que componen este corte se logra utilizando como punto de referencia el corte transversal de cuatro cámaras del corazón fetal. Es preciso desplazar el transductor en sentido craneal desde esta posición hasta alcanzar el mediastino superior y en un plano ligeramente oblicuo con respecto a la imagen cardíaca de cuatro cámaras. La descripción

inicial de este corte se realizó en 1997 por Yoo *et al.* aunque originalmente no incorporaba la visualización de la tráquea⁴³. Años más tarde, Yagel introdujo la tráquea como punto de referencia dando lugar al denominado *corte de tres vasos-tráquea*⁴⁴. En este corte transverso se identifican la arteria pulmonar en comunicación con el ductus arterioso (DA), a su derecha, una sección transversa del arco aórtico y de la vena cava superior y posteriormente una sección transversa de la tráquea (Figura 51). La disposición de la aorta y el DA presenta forma de **V**, con su ángulo abierto hacia la pared anterior del tórax y su vértice a la izquierda de la tráquea.

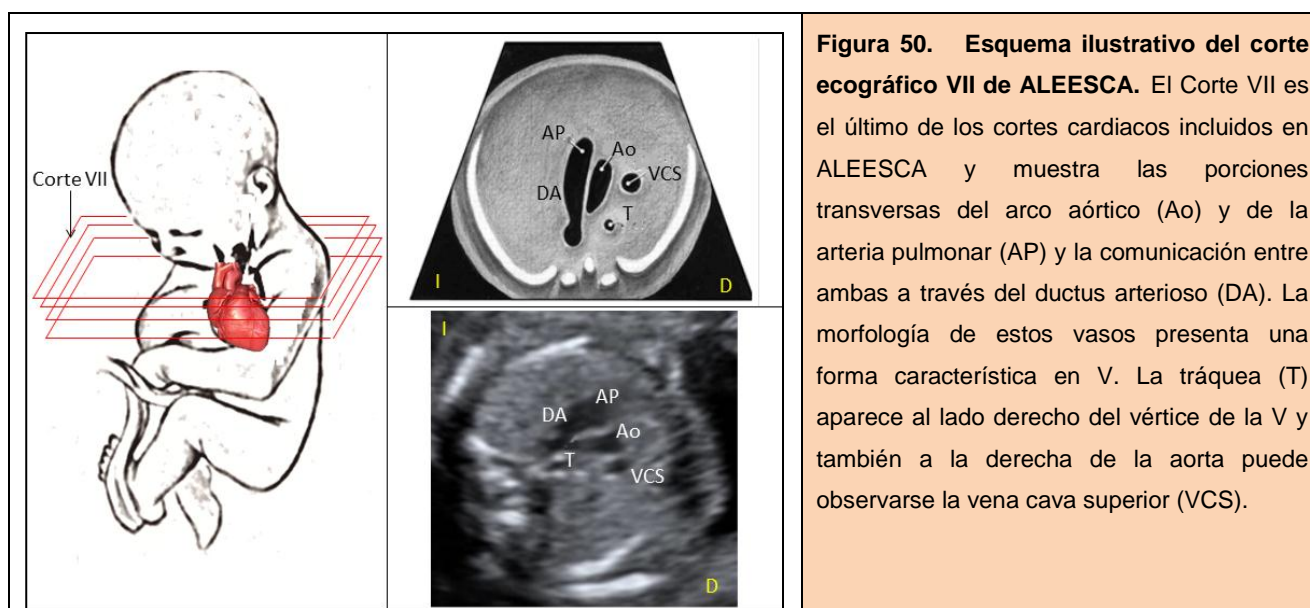


Figura 50. Esquema ilustrativo del corte ecográfico VII de ALEESCA. El Corte VII es el último de los cortes cardíacos incluidos en ALEESCA y muestra las porciones transversas del arco aórtico (Ao) y de la arteria pulmonar (AP) y la comunicación entre ambas a través del ductus arterioso (DA). La morfología de estos vasos presenta una forma característica en V. La tráquea (T) aparece al lado derecho del vértice de la V y también a la derecha de la aorta puede observarse la vena cava superior (VCS).

❖ Doppler color

El empleo de Doppler color puede aportar información sobre el flujo sanguíneo de salida de ambos ventrículos y describe la dirección del mismo. En condiciones normales, tanto la arteria pulmonar y DA como la aorta presentan captación de Doppler color en la misma dirección, aunque puede depender de la posición con respecto al haz de ultrasonido (Figura 52).

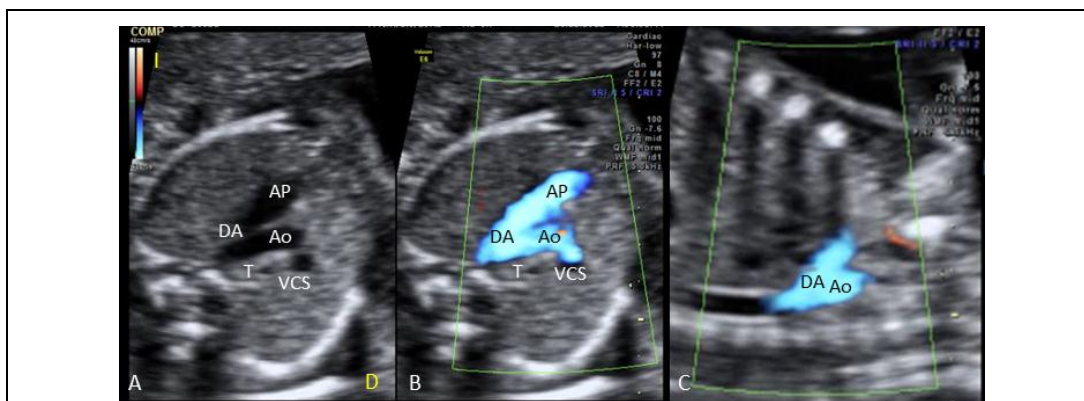


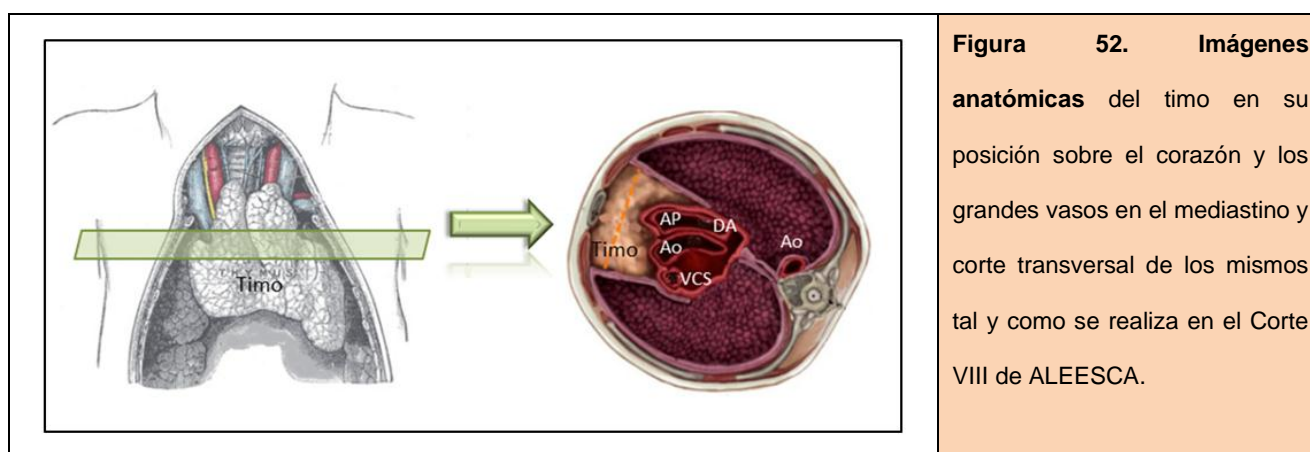
Figura 51. Imágenes ecográficas del corte de tres vasos-tráquea o Corte VII de ALEESCA. A. Se visualiza la confluencia posterior de la aorta (Ao) con la arteria pulmonar (AP) a través del ductus arterioso (DA) en su característica forma de V y a la izquierda de la tráquea (T). **B.** Misma imagen con Doppler color mostrando flujo anterógrado en ambos vasos. **C.** Imagen longitudinal de la V en un plano ligeramente oblicuo del tórax. Se observa la confluencia del DA y la aorta descendente. (D, derecha; I, izquierda; VCS, vena cava superior).

❖ Corte ecográfico longitudinal

No está definido un corte longitudinal que permita visualizar estas estructuras y la disposición de unas con respecto a las otras. Podrían evaluarse el arco aórtico, el arco ductal y la entrada de la VCS por separado pero no en el mismo plano.

2.4.8. Corte ecográfico VIII. Timo fetal y Thy-Box

La visualización del timo fetal y la determinación de las medidas del Thy-Box se realizan en un corte transverso del tórax fetal ligeramente craneal al corte de 3VT⁵⁸. A ese nivel podemos identificar el timo localizado en una posición centrotorácica y limitado anteriormente por el esternón, en la parte posterior por el origen de los grandes vasos y lateralmente, en ambos lados, por las arterias mamarias internas o torácicas internas. La determinación de las medidas del Thy-Box precisa el cálculo de los diámetros tímicos anteroposterior y transverso mediante la colocación de los calibradores en la interfase entre el timo y los órganos que delimitan el Thy-Box (Figura 53).

❖ Doppler color

La utilización de la herramienta Doppler color con frecuencias de repetición de pulsos (pulse repetition frequency, PRF) bajas facilita la visualización de los límites lateral y posterior del timo, es decir, las arterias mamarias internas y los grandes vasos, y consecuentemente la medición del

Thy-Box pero no se considera imprescindible su uso para meramente localizar este órgano (Figura 54).

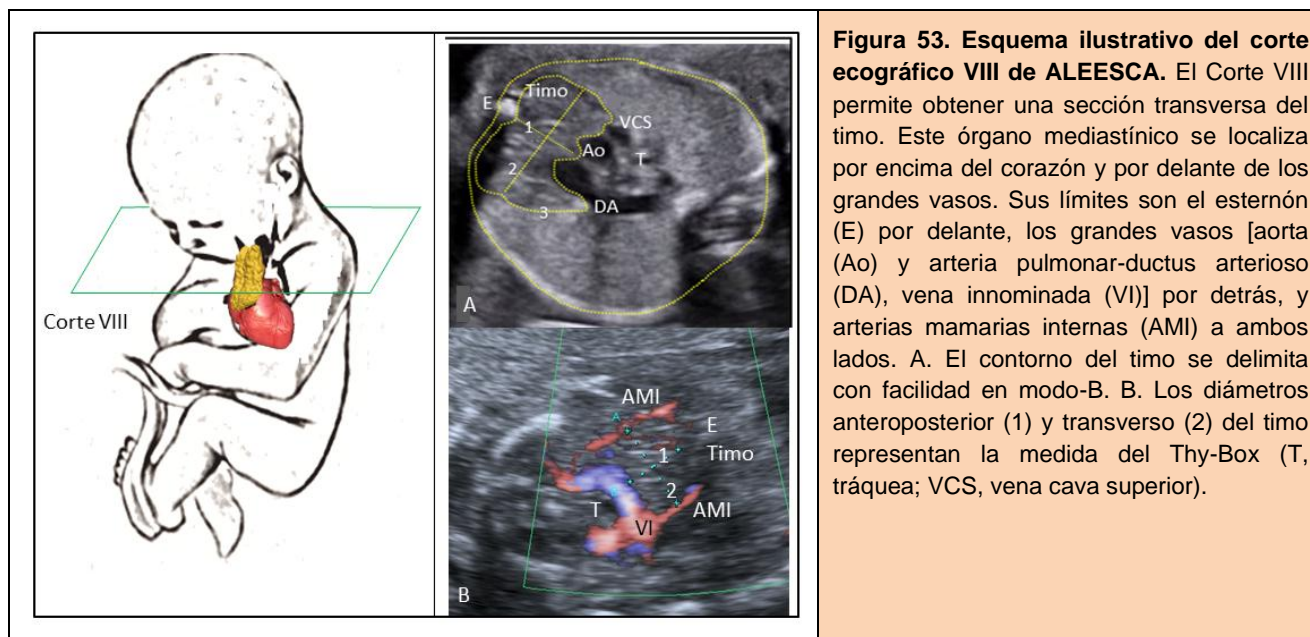


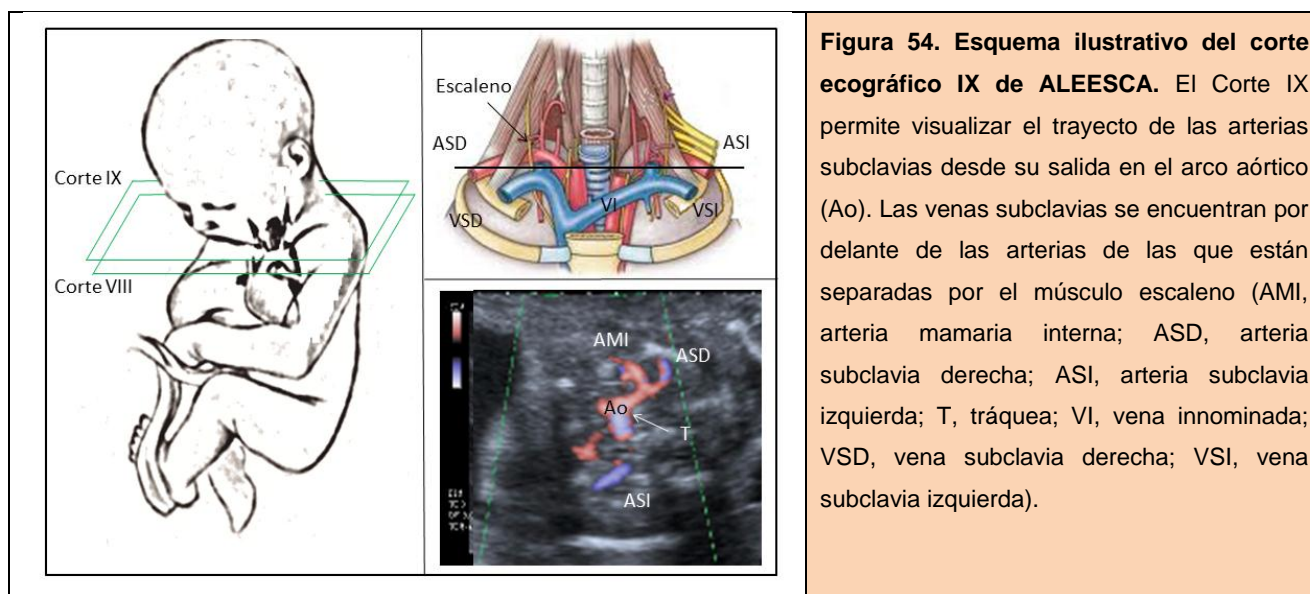
Figura 53. Esquema ilustrativo del corte ecográfico VIII de ALEESCA. El Corte VIII permite obtener una sección transversa del timo. Este órgano mediastínico se localiza por encima del corazón y por delante de los grandes vasos. Sus límites son el esternón (E) por delante, los grandes vasos [aorta (Ao) y arteria pulmonar-ductus arterioso (DA), vena innominada (VI)] por detrás, y arterias mamarias internas (AMI) a ambos lados. A. El contorno del timo se delimita con facilidad en modo-B. B. Los diámetros anteroposterior (1) y transverso (2) del timo representan la medida del Thy-Box (T, tráquea; VCS, vena cava superior).

❖ Corte ecográfico longitudinal

No está definido un corte longitudinal que permita visualizar el timo aunque puede observarse en un plano sagital del tórax fetal por delante de los grandes vasos. En este corte no es posible la medida de los diámetros que caracterizan el Thy-Box.

2.4.9. Corte ecográfico IX. Arterias subclavias

La visualización de ambas arterias subclavias fetales en el eje axial requiere un corte transversal del tórax, en un plano ligeramente craneal al corte de tres vasos-tráquea. Las arterias subclavias se visualizan, a cada lado del tórax, como un vaso con un origen anterior a la tráquea y un trayecto en forma de **S** en dirección al miembro superior fetal (Figura 55) ⁶⁰. En la parte proximal de cada arteria y en sentido anterior puede visualizarse también el origen de las arterias mamarias internas. La arteria subclavia, más anterior, se encuentra separada de la vena del mismo nombre por el músculo escaleno y esta última presenta además un trayecto más rectilíneo.



❖ Doppler color

La evaluación de la posición anatómica de las arterias subclavas precisa con frecuencia del empleo de Doppler color con bajos PRF. Esta técnica dibuja con claridad su trayecto y el sentido de la dirección del flujo sanguíneo (hacia ambos miembros superiores) (Figura 55).

❖ Corte ecográfico longitudinal

Partiendo de la imagen de 3VT en el corte axial, un giro de 90° del transductor permite obtener una imagen longitudinal del arco aórtico. En la parte superior del cayado aórtico se visualiza la salida de tres troncos supra-aórticos (Figura 56). El más proximal corresponde a la arteria braquiocefálica, que al bifurcarse en sentido craneal da lugar a la arteria subclavia derecha (ASD) y a la arteria carótida común derecha. La identificación de la ASD normal en este corte resulta difícil ya que por lo general lo que se observa es exclusivamente el origen de la arteria braquiocefálica. Sin embargo, la determinación de la existencia de tres troncos supra-aórticos y no cuatro, constituye un signo indirecto de la localización normal de esta arteria.

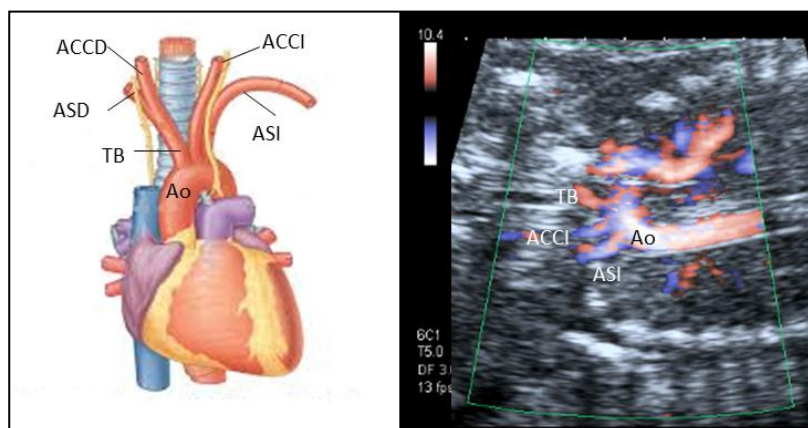


Figura 55. Imagen del arco aórtico (Ao) en plano longitudinal. Se objetivan tres troncos supra-aórticos que de proximal a distal son: 1) tronco braquiocefálico (TB) que se bifurca en ASD y arteria carótida común derecha (ACCD), 2) arteria carótida común izquierda (ACCI), y 3) arteria subclavia izquierda (ASI).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual

1. El algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal (ALEESCA) mediante cortes axiales en el área toraco-abdominal, en fetos de 19-22 semanas, es reproducible y factible en la práctica clínica.
2. El sistema cardiovascular fetal se desarrolla como una única entidad cuyas partes (venas, corazón y arterias) están relacionadas entre sí y con otros órganos adyacentes (hígado y timo) desde un punto de vista embriológico. La aplicación clínica de ALEESCA de forma sistemática sobre los elementos de sistema cardiovascular y sus órganos adyacentes permite diagnosticar, confirmar y complementar el estudio de la patología fetal a este nivel.

Hipótesis operativas

1. La aplicación de ALEESCA es reproducible y factible en la práctica clínica habitual de una Unidad de Diagnóstico Prenatal en lo referente a capacidad o porcentaje de visualización.
2. De la misma forma que en la hipótesis anterior, ALEESCA es reproducible y factible en lo que se refiere al tiempo de exploración.
3. La capacidad o porcentaje de visualización y el tiempo de exploración de ALEESCA están relacionados con variables maternas y/o fetales.
4. El uso sistemático de ALEESCA permite diagnosticar las anomalías del sistema cardiovascular fetal (venoso, cardíaco y arterial) y de sus órganos adyacentes, en cada

uno de los cortes añadidos a la exploración ecocardiográfica básica y extendida convencional.

5. El uso sistemático de ALEESCA permite confirmar las anomalías del sistema cardiovascular fetal (venoso, cardíaco, y arterial) sospechadas o diagnosticadas en la exploración ecocardiográfica básica y extendida dado que los cortes utilizados en estas dos últimas están incluidos en este algoritmo.
6. El uso sistemático de ALEESCA permite complementar el diagnóstico de las anomalías del sistema cardiovascular fetal (venoso, cardíaco, y arterial) y de sus órganos adyacentes, detectadas en la exploración ecocardiográfica básica y extendida mediante un abordaje integral de la información proporcionada por todos los cortes incluidos en el algoritmo.

3.2. OBJETIVOS

Objetivo general

1. Evaluar la reproducibilidad y factibilidad de la aplicación clínica del algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal (ALEESCA) en lo referente a la capacidad o porcentaje de visualización y tiempo de exploración, en el 2º trimestre de la gestación (gestaciones de 19 a 22 semanas).
2. Describir la patología cardiovascular fetal que ALEESCA permite diagnosticar, confirmar y complementar gracias a su aplicación sistemática sobre el sistema cardiovascular en su conjunto y sus órganos adyacentes.

Objetivos específicos

1. Determinar la reproducibilidad de ALEESCA mediante la concordancia interobservador para las variables: a) capacidad o porcentaje de visualización de los cortes, y b) uso de técnicas complementarias y la frecuencia de empleo de métodos complementarios, como la aplicación de Doppler color y la obtención de cortes ecográficos longitudinales fetales, para la visualización de las estructuras definidas en cada corte.
2. Determinar la reproducibilidad de ALEESCA mediante la concordancia interobservador para el tiempo de exploración entre dos observadores consecutivos (Análisis de reproducibilidad).
3. Determinar la factibilidad de ALEESCA mediante la evaluación de la capacidad o porcentaje de visualización de los cortes ecográficos de forma individualizada y en su conjunto, en la práctica clínica habitual.
4. Describir la frecuencia de empleo de métodos complementarios, como la aplicación de Doppler color y la obtención de cortes ecográficos longitudinales fetales, para la

- visualización de las estructuras definidas en cada corte. Esta frecuencia nos será útil para determinar la factibilidad de ALEESCA.
5. Estimar el tiempo medio de exploración para llevar a cabo una evaluación fetal mediante ALEESCA en la práctica clínica habitual.
 6. Analizar las variables que afectan la reproducibilidad y factibilidad de ALEESCA en relación a la visualización y el tiempo de adquisición de los cortes.
 7. Describir de forma específica en el Corte I de ALEESCA la distribución de la morfología del seno portal en nuestra población.
 8. Describir de forma específica en el Corte VIII de ALEESCA las medidas del Thy-box (diámetros anteroposterior y transversal) en nuestra población.
 9. Describir el porcentaje de cortes afectados entre el total de cortes explorados para el estudio de las anomalías cardiovasculares, anatómicas o funcionales, presentes en la Población de Casos Patológicos.
 10. Describir, por cada corte que compone ALEESCA, las anomalías cardiovasculares, anatómicas o funcionales más frecuentes, presentes en la Población de Casos Patológicos.
 11. Analizar la posible asociación entre la existencia de un corte ecográfico con hallazgos patológicos y la aparición de anomalías en otros cortes ecográficos del algoritmo.
 12. Describir los hallazgos patológicos que ALEESCA *diagnostica, confirma y complementa* en la evaluación del sistema cardiovascular fetal en relación a la exploración ecocardiográfica básica y extendida.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Todos los estudios referidos en esta Memoria se han realizado siguiendo consecutiva o simultáneamente siguiendo el esquema del Gráfico 1.

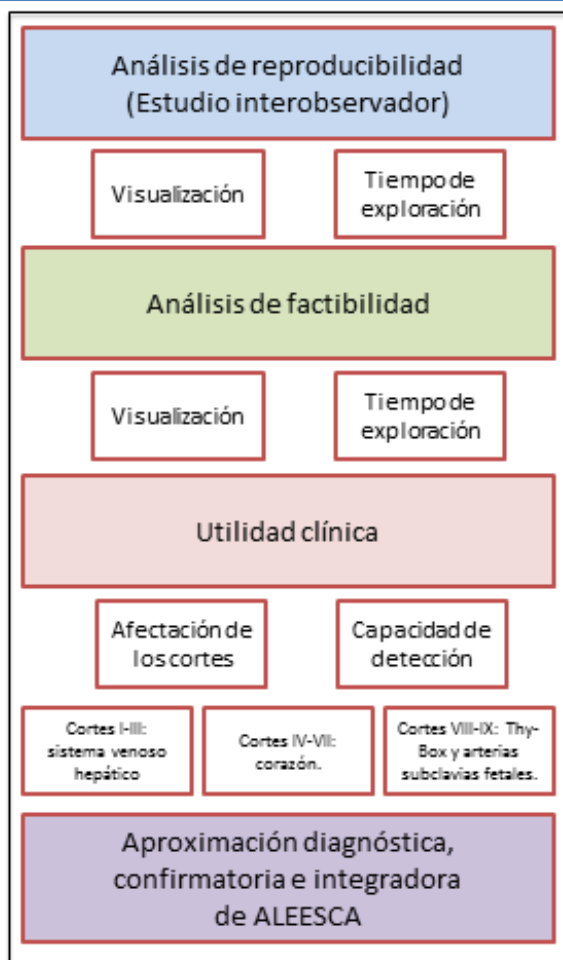
En primer lugar, para evaluar la reproducibilidad de ALEESCA en el 2º trimestre de la gestación (gestaciones de 19 a 22 semanas), se realiza un Estudio Piloto Observacional de corte transversal que determine el grado de concordancia interobservador (dos observadores) para las variables de visualización, uso de técnicas complementarias y el tiempo de exploración, en una cohorte de gestaciones únicas.

En segundo lugar, para evaluar la factibilidad de algoritmo ALEESCA en el 2º trimestre de la gestación (gestaciones de 19 a 22 semanas), se realiza un estudio observacional de corte transversal, con seguimiento longitudinal prospectivo, en una cohorte

de gestaciones únicas/gemelares sin patología fetal, que va a representar nuestra verdadera Población Control.

Finalmente, para describir la utilidad clínica de ALEESCA se evalúa la patología cardiovascular fetal que ALEESCA permite diagnosticar, confirmar y complementar. Para ello se realiza un estudio observacional de corte transversal, con seguimiento longitudinal prospectivo, en una cohorte de gestaciones únicas/gemelares, entre las 12-40 semanas de gestación, con anomalías cardiovasculares fetales.

Gráfico 1. Diseño del estudio



4.2. ÁMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

A pesar de los cambios poblacionales de los últimos años, podemos decir que durante el periodo de estudio nuestra población de referencia procedía de las Áreas Sanitarias 1 y 2 de la Comunidad Autónoma de Madrid. Ambas zonas, corresponden a las de referencia del HGUGM (Área 1) y Hospital Universitario Santa Cristina (Área 2), abarcando así el sureste de la provincia de Madrid. La estimación de habitantes en este

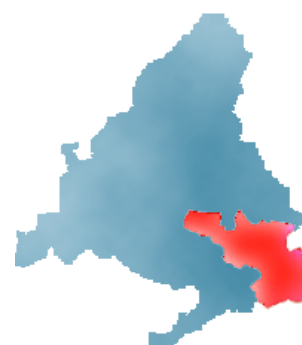


Figura 56. Área Sanitaria 1

periodo es de 750.000 habitantes en el Área 1 y 500.000 en el Área 2, con las características geográficas y temporales que se detallan a continuación.

El Área 1 (Figura 56) tiene adscritas 29 zonas básicas de salud agrupadas en 4 distritos: Arganda, Moratalaz, Retiro y Vallecas, y ocupa una extensión de 1.142 kilómetros cuadrados, lo que supone el 14% del total de la Comunidad de Madrid. Se estima que en dicha área vive el 12,68% de la población regional, y el 1,62% de la nacional.

Se articula sobre la autovía A-III (Madrid-Valencia), presentando una forma triangular con un vértice occidental integrado en el casco urbano de Madrid. En ella se distinguen dos partes claramente diferenciadas: una totalmente urbana, que incluye los distritos municipales de Retiro, Moratalaz, Puente de Vallecas, Villa de Vallecas y Vicálvaro; y otra, de características rurales, situada en el límite suroriental de la región.

Existen en ella varios Centros de Especialidades, situados de forma estratégica: Arganda, Vallecas, Federica Montseny, Vicente Soldevilla, Moratalaz y Hermanos Sangro donde son controladas las gestantes que se consideran de bajo riesgo obstétrico y desde donde, en caso de ser necesario, son remitidas al HGUGM para la realización de pruebas especiales o incluso su seguimiento consultas monográficas de Alto Riesgo Obstétrico, Fisiopatología Fetal, Obstetricia y Reproducción Asistida. Entre estas se encuentran las pacientes diagnosticadas de patología fetal.

En cuanto al Área 2, es una zona de nueva adjudicación al HGUGM desde la reforma y posterior traslado del Hospital Universitario Santa Cristina (HUSC) en 2004-2005. Tiene adscritas 15 zonas

básicas de salud (todas urbanas, a excepción de Mejorada del Campo), agrupadas en 3 distritos sanitarios: Coslada, Salamanca y Chamartín. Ocupa una extensión de 98 km². Incluye dos centros de especializada, uno en Coslada, Jaime Vera y otro céntrico en el área, cerca de su antiguo hospital de referencia llamado Hermanos García Noblejas. Dichos centros de especializada, igual que los del Área 1, derivan a las consultas hospitalarias cuando se precisa un control hospitalario.

Esta Memoria se ha realizado íntegramente en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM), constituida por 3 ecografistas acreditados por la SESEGO (Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología) con el nivel IV de Capacitación Ecográfica. De estos 3 ecografistas, uno de ellos fue el responsable de la aplicación de ALEESCA.

La incorporación de las pacientes en el estudio comenzó en marzo de 2011 y se prolongó a lo largo de 6 meses, de acuerdo a la estimación del cálculo de tamaño muestral realizada, siguiendo prospectivamente los datos del embarazo, parto, y resultados perinatales, hasta mayo de 2012.

Como un estimador de la carga asistencial en el Hospital Gregorio Marañón se atendieron durante el año 2011 un total de 6071 partos y en los meses de enero a mayo de 2012, 1824 partos. (Fuente: Base de datos de los resultados perinatales del HGUGM). La Unidad de Diagnóstico Prenatal de nuestro centro realizó 9109 exploraciones ecográficas entre los meses de enero y diciembre de 2011 siendo el 65% exploraciones obstétricas.

Tal y como se ha descrito nuestro hospital, como centro de referencia, atiende gestaciones de curso normal que son controladas en el centro, así como gestaciones que, por considerarse de alto riesgo, precisan de atención hospitalaria. Esto proporciona una muestra mixta de gestantes entre las que es posible seleccionar casos sanos sin patología, que representan la población control → PC y casos patológicos desde el punto de vista cardiovascular → PCP, que representan el conjunto de pacientes referidas al hospital o diagnosticadas en la propia Unidad de Diagnóstico Prenatal.

4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Por una parte, del total de gestantes reclutadas entre marzo 2011-agosto 2011 para esta Memoria, se describen varios tipos de poblaciones (Figura 57):

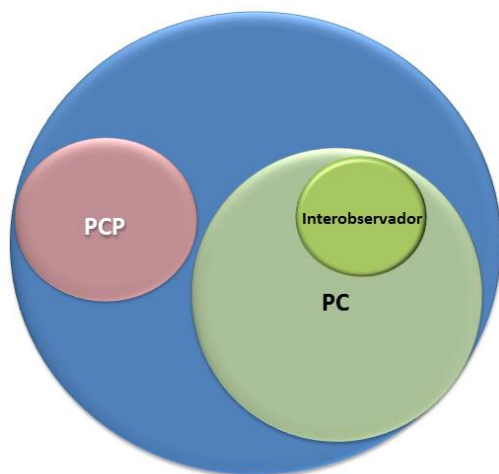


Figura 57. Distribución de las poblaciones de estudio

1. Población Control (PC): Gestaciones únicas o gemelares sin patología materno-fetal entre las 19 y las 22 semanas de gestación.

2. Población interobservador: Está compuesta por una cohorte de gestantes provenientes de la población control.

3. Población de casos patológicos (PCP). Gestaciones únicas/gemelares entre las 12-40 semanas de gestación, con anomalías cardiovasculares.

4.4. SELECCIÓN DE PACIENTES

Los sujetos incluidos en el estudio provienen de la población de mujeres gestantes con embarazos, únicos o gemelares, que acudieron a la Unidad de Diagnóstico Prenatal, bien para realizar un estudio ecográfico de rutina dentro de su control gestacional, o bien, fueron referidas de otros centros para confirmación o seguimiento hospitalario de procesos patológicos diagnosticados previamente. Cada gestante fue evaluada por un ecografista (F.G.A) de nuestro centro, quien reclutó a las pacientes y aplicó el algoritmo de exploración ALEESCA descrito en nuestro estudio. Las gestantes con fetos sanos entre las 19 y 22 semanas reclutadas se han asignado a la Población Control → PC y, las gestantes con fetos que presentaban patología cardiovascular entre las 12 y 40 semanas, se han asignado a la Población de Casos Patológicos →PCP.

El primer grupo sirve como grupo control en la aplicación clínica del algoritmo ALEESCA para la evaluación ecográfica cardiovascular del feto sano, mientras que el segundo grupo es objeto de la evaluación de la patología cardiovascular diagnosticable mediante su aplicación.

Tal y como se ha descrito el reclutamiento de las pacientes se llevó a cabo en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del HGUGM de forma consecutiva y tras el cumplimiento de los criterios de inclusión en función de los grupos, que describimos a continuación.

4.4.1. Criterios de inclusión

1. Gestaciones únicas o gemelares entre las 19 y 22 semanas de edad gestacional conocida por fecha de última regla (FUR) o datación mediante la ecografía de primer trimestre a partir de la longitud cráneo-caudal a las 11-12 semanas⁷² y del diámetro biparietal a partir de las 14 semanas⁷³ en el grupo de PC y entre las 12 y 40 semanas de edad gestacional para el grupo de PCP
2. Ecografía prenatal realizada en nuestro centro por el ecografista participante en el estudio, aplicando el algoritmo de visualización ecográfica del sistema cardiovascular fetal (ALEESCA).
3. Aceptación por parte de la paciente de participar en el estudio (Anexo 1).

4.4.2. Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de óbito fetal en el momento de la exploración ecográfica.
2. Diagnóstico de patología fetal cardiovascular, por el que pasaría a formar parte del PCP
3. Gestaciones gemelares de alto grado (más de 2 fetos).
4. Imposibilidad de seguimiento perinatal u obtención de datos vía telefónica. En el caso de que el porcentaje de pérdidas no supere el 10% en cada una de las poblaciones estudiadas, no se excluirán de los análisis estas pacientes y por el contrario, en caso de que este porcentaje sea superado, las pacientes serán excluidas del estudio y se realizará

un análisis de las variables materno-feto-perinatales que describan un posible “perfil de pérdida de seguimiento”.

4.4.3. Criterios de inclusión para el estudio interobservador en la Población Control

De forma específica, para la formación del Población Interobservador se consideran los criterios de inclusión y exclusión descritos previamente para el grupo de Población Control junto con una evaluación ecográfica del feto por el segundo observador del estudio en el momento en que se incluye a la gestante participante. Ambos observadores se caracterizan por presentar distinto nivel y experiencia ecográficos, siendo el 1º explorador F.G.A. y el segundo explorador, la doctoranda.

4.5. VARIABLES

4.5.1. Variables predictoras o independientes

a. Variables de filiación.

1. Código asignado a la paciente.
2. Número de Historia Clínica.
3. Teléfono de contacto.

b. Variables en relación con la paciente.

- Edad materna.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Fecha de la última regla (FUR).
- Presencia de alteración uterina: miomas o malformaciones uterinas congénitas.
- Administración de fármacos potencialmente teratógenos sobre el sistema cardiovascular:

- Retinoides
- Fenitoína
- Carbamazepina
- Litio
- Ácido valproico
- Paroxetina
- Otros

c. Variables en relación con la gestación.

- Tipo de gestación (única/gemelar).
- Edad gestacional en el momento del estudio ecográfico (expresado en semanas + días, y calculada a partir de la FUR y la fecha de exploración).
- Motivo de indicación del estudio ecográfico en nuestra unidad, clasificando las gestantes en función de sus características en 2 grupos, bajo (PC) y alto riesgo (PCP).
- Realización de estudio citogenético de líquido amniótico o corion para determinar cariotipo fetal durante la gestación, en caso de estar indicado.
- Realización de ecocardiografía fetal por el Servicio de Cardiología Pediátrica durante la gestación, en caso de estar indicado.

d. Variables en relación con el estudio ecográfico.

- Fecha de realización del estudio.
- Estática fetal: situación, presentación y posición fetales.
- Medida longitudinal del área de exploración.
- Biometrías fetales: diámetro biparietal, circunferencia abdominal, longitud femoral, peso fetal estimado.
- Sexo fetal.

4.5.2. Variables de resultado o dependientes

a. Variables en relación con el estudio ecográfico.

- Visualización de los Cortes ecográficos de I a IX individualmente y en su conjunto.
- Tiempo estimado de exploración durante la aplicación del algoritmo.
- Necesidad de empleo de cortes longitudinales como técnica complementaria.
- Normalidad de los Cortes ecográficos de I a IX individualmente y en su conjunto.
- Tipo de morfología del seno venoso portal³⁹.
- Diámetro anteroposterior y transversal del Thy-box⁵⁸.
- Hallazgos patológicos en los Cortes ecográficos de I a IX.
- Confirmación de los hallazgos ecográficos patológicos mediante ecocardiografía fetal o estudios postnatales.

b. Variables en relación a los resultados perinatales.

- Fecha del parto.
- Edad gestacional al nacimiento (expresada en semanas + días y calculada a partir de la FUR y la fecha del parto).
- Tipo de parto: vaginal o cesárea.
- Peso del recién nacido (gramos).
- Resultados del Test de Apgar al minuto y a los cinco minutos (dicotómica tomando el score de 7 a los 5 minutos como punto de corte conforme a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría. Se establecen dos grupos: los que tienen Apgar < 7 ó \geq de 7 a los 5 minutos⁷⁴.
- pH de arteria umbilical al nacimiento. Estudiado como variable dicotómica en función del punto de corte 7,10 conforme a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría. Se establecen 2 grupos: los que tienen pH $< 7,10$ ó \geq de 7,10⁷⁴.
- Mortalidad perinatal: muerte fetal anteparto (desde la semana 22 de gestación hasta el inicio del parto), y la ocurrida durante los primeros 28 días de vida.
- Confirmación postnatal de los hallazgos patológicos detectados prenatalmente.

4.6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado teniendo en cuenta por una parte criterios de estimación estadísticos, y por otra, criterios de utilidad clínica.

Entre los criterios de estimación estadísticos figura en primer lugar, la proporción esperada en el porcentaje de concordancias $\geq 0,80$ y con un error de estimación $\leq 10\%$ y en segundo lugar, el número necesario de pacientes para analizar valores esperados de patología cardiovascular en torno al 2,3-3% , con un error de estimación del 1 al 5% del tamaño muestral. Tras realizar ambos cálculos, el tamaño muestral necesario rondaría los 130 y 172 fetos.

El criterio clínico considerado fue el tiempo, por el que fueron reclutadas pacientes durante 6 meses de estudio, tiempo en el que alcanzó un reclutamiento en torno a 200-250 fetos, que satisfacía las necesidades de tamaño muestral.

Dado que el mayor número necesario nos permitiría además conseguir resultados más precisos y un mejor análisis de los subgrupos optamos por alcanzar un tamaño muestral de 200-250 fetos.

Para el cálculo del tamaño muestral necesario en el estudio interobservador se siguieron las mismas pautas, considerando un número de 30 fetos apropiado, de forma que la muestra tendiera a la normalidad de los parámetros.

4.7. FASES DEL ESTUDIO Y PAUTAS DE ANALISIS

De forma secuencial, cada fase comprende una serie de análisis tal y como se resume en la siguiente tabla.

Tabla 3. Lista básica de comprobación en el corte de tres vasos-tráquea (3VT).	
Fase 0 Estudio de reproducibilidad interobservador de ALEESCA	Análisis de concordancia interobservador para: <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de visualización, de forma individualizada y en su conjunto, de los cortes que componen ALEESCA • Porcentaje del uso de técnicas complementarias para visualización, de forma individualizada y en su conjunto, de los cortes que componen ALEESCA • Tiempo de exploración
	Análisis concordancia interobservador de la medidas tóxicas fetales obtenidas por ecografía a nivel del Corte VIII de ALEESCA: Thy-Box <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro anteroposterior • Diámetro transversal
Fase I Estudio de factibilidad de ALEESCA	Análisis descriptivo de: <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de visualización, de forma individualizada y en su conjunto, de los Cortes que componen ALEESCA • Porcentaje del uso de técnicas complementarias para visualización, de forma individualizada y en su conjunto, de los cortes que componen ALEESCA • Tiempo de exploración
	Análisis de la relación de las variables maternas, relacionadas con la gestación y ecográficas con: <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de visualización, de forma individualizada y en su conjunto, de los cortes que componen ALEESCA • Tiempo de exploración
	Análisis descriptivo de: <ul style="list-style-type: none"> • Distribución porcentual de la morfología del seno portal en el Corte I de ALEESCA nuestra población • Medidas tóxicas fetales obtenidas por ecografía a nivel del Corte VIII de ALEESCA-Thy-Box, en nuestra población <ul style="list-style-type: none"> ○ Diámetro anteroposterior ○ Diámetro transversal

Fase II Estudio de utilidad clínica de ALEESCA	<p>Análisis descriptivo por cada uno de los cortes ecográficos que componen ALEESCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de cortes afectados entre el total de cortes explorados para el estudio de las anomalías cardiovasculares, anatómicas o funcionales, presentes en la Población de Casos Patológicos • Distribución de las anomalías más frecuentes en la Población de Casos Patológicos
	<p>Análisis de la relación entre la presencia de un corte afecto y la posibilidad de que otros cortes estén afectados en el estudio de las anomalías cardiovasculares, anatómicas o funcionales, presentes en la Población de Casos Patológicos.</p>
	<p>Análisis descriptivo de las anomalías cardiovasculares fetales ALEESCA <i>diagnostica, confirma y complementa</i> en comparación con la exploración ecocardiográfica básica y extendida.</p>

4.8. RECOGIDA DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.8.1. Recogida de datos

La recogida de variables se realiza en dos momentos: en el reclutamiento, coincidiendo con la exploración ecográfica, y en el parto-postparto.

Los datos perinatales fueron obtenidos por 4 obstetras que desconocían los resultados de las variables de visualización. Para la recogida de dichos datos perinatales se realizó un registro de los recién nacidos, con seguimiento de los que habían precisado ingreso o valoración por el Servicio de Pediatría y/o Cardiología Infantil. Cuando el parto fue atendido en otro hospital, la información se recogió mediante entrevista telefónica con la paciente.

Todos los datos se recogieron de forma codificada y fueron introducidos en la base de datos diseñada para este fin. El paquete estadístico utilizado fue el SPSS 20.0 (SPSS Inc). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ teniendo siempre presentes los intervalos de confianza. Pese a alcanzar o no dicha significación, se tomó en cuenta la magnitud del efecto encontrado y la

aplicabilidad clínica del mismo.

4.8.2. Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico necesario en esta Memoria se realiza por un especialista experto ajeno a los datos y se compone de los siguientes elementos.

4.8.2.1. Análisis descriptivo de las variables del estudio

Con el fin de describir las características de la población de gestantes incluidas en el estudio se evaluaron de forma descriptiva las variables, tanto predictoras como de resultado, en PC y la PCP. En función de la naturaleza de cada variable, éstas se detallan en porcentaje, para las variables cualitativas y en parámetros de centralización (media/mediana), junto a parámetros de dispersión (desviación típica, rango intercuartílico u otros) para las variables cuantitativas.

Dado que las poblaciones no son comparables entre sí, debido a los criterios de selección, no se realiza un estudio de comparabilidad estadística de dichas poblaciones.

4.8.2.2. Análisis de la concordancia interobservador para las variables ecográficas

En las gestantes incluidas en el estudio interobservador se realizó una estimación de la concordancia entre ambos observadores mediante **índice de Kappa (K)** para las variables cualitativas (visualización, uso de técnicas complementarias), y mediante **coeficiente de correlación intraclass (CCI)** para las variables cuantitativas (tiempo de exploración, diámetro anteroposterior y transversal del Thy-Box). En los casos en los que el resultado de una de las variables sea una constante, la concordancia se expresará en términos de porcentaje de acuerdo entre los observadores, ya que no es posible el cálculo del índice de *Kappa*.

La concordancia fue interpretada siguiendo los criterios de Landis y Koch⁷⁵.

Tabla 4. Significación del grado concordancia en función del resultado del índice de Kappa o del coeficiente de correlación intraclase.

CCI / Kappa	Grado de acuerdo
< 0,21	Pobre
0,21 – 0,40	Bajo
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Bueno
> 0,80	Muy bueno

4.8.2.3. Análisis de la asociación entre las variables predictoras y de resultado

❖ **Distribución de las variables**

Previamente al análisis estadístico se comprobó si los datos a analizar seguían una distribución normal dentro de cada grupo y si las varianzas eran homogéneas, en cuyo caso se aplicó un método paramétrico. En los casos en los que las variables no cumplían los requisitos de normalidad y homogeneidad de varianzas, o el tamaño muestral era muy pequeño, se utilizaron métodos no paramétricos.

Para comprobar la bondad de ajuste a la normalidad de cada una de las variables analizadas en este estudio, se empleó el **test de Kolmogorov-Smirnov** para una muestra. Esta prueba compara la función de distribución acumulada observada para una variable, con una distribución teórica normal. La Z de Kolmogorov-Smirnov se calcula a partir de la diferencia mayor (en valor absoluto) entre las funciones de distribución acumulada teórica y observada⁷⁶. Para comprobar que las varianzas de los grupos a comparar son homogéneas, se realiza el **Test de Levene** cuya hipótesis nula es que las varianzas son iguales.

❖ **Tests para valorar el grado de independencia**

Métodos paramétricos

Se estudió la posible asociación (en función del grado de dependencia/independencia) entre determinadas variables predictoras y de resultado, con la intención de dar respuesta a los análisis que tienen lugar durante la fase inferencial. Para ello utilizamos los métodos:

- Chi cuadrado de Pearson

La prueba de Chi-cuadrado, se emplea cuando estamos interesados en determinar la independencia dos variables cualitativas.

- Correlación lineal de Pearson

Este coeficiente permite estudiar la relación lineal entre dos variables cuantitativas. Dicha relación será nula (asociación lineal inexistente) si $r=0$, aumentando a medida que el valor de r se aproxima a 1 o a -1. El signo del coeficiente r indica el sentido de la asociación, siendo directa cuando el signo es positivo e inversa cuando es negativo⁷⁶.

En el cálculo de la fuerza de asociación entre variables cuando una de ellas sea una variable cualitativa de múltiples categorías, para ajustar mejor el resultado se intentará agrupar al menor número de categorías posibles.

- T de Student para muestras independientes

Se utiliza para demostrar la independencia de una variable cuantitativa de resultado en función de una variable independiente binaria. El parámetro que se compara son las medias de una determinada variable entre dos grupos binarios.

- Análisis de la varianza (ANOVA).

Al igual que la t de Student, permite demostrar la independencia de una variable cuantitativa de resultado en función de una variable cualitativa independiente de más de dos categorías. El parámetro que se compara igualmente, es la media de cada variable. El estadístico que se utiliza en este caso es la F *Snedecor* que detectará si las medias de, al menos un grupo, difieren del resto⁷⁶. Si existen diferencias significativas entre los distintos grupos se realizan las denominadas comparaciones *post hoc* para determinar entre qué grupos concretos se dan estas diferencias, como la prueba de **Scheffe**, cuando las varianzas son homogéneas, o la prueba de **Tamhane**, cuando no son homogéneas.

- Regresión logística

El modelo de regresión logística se emplea cuando estamos interesados en pronosticar la probabilidad de que ocurra o no un suceso determinado, expresado como variable dicotómica, en función de una o varias variables cuantitativas y/o cualitativas.

Métodos no paramétricos

Las pruebas estadísticas no paramétricas se usan cuando la muestra es pequeña o la distribución de los datos no cumple características de normalidad. Siguiendo los criterios de selección de cada

una de las variables, aplicaremos: la suma de los rangos de Wilcoxon, el test de Chi cuadrado de Pearson, el análisis de correlación de Spearman u otras.

4.8.2.4. Análisis de efecto

❖ **Análisis univariado**

El análisis univariado mediante técnicas de regresión logística lineal se ha utilizado para analizar la correlación de las variables clínicas materno-fetales con las diferentes variables respuesta en cuando a la visualización o no de los cortes. Se ha exigido un nivel de significación $p \leq 0,05$. No obstante cada modelo máximo se ha conformado teniendo en cuenta todas aquellas variables con relevancia clínica o con significación $\leq 0,20$.

❖ **Análisis multivariado**

El análisis multivariado mediante técnicas de regresión logística múltiple se ha utilizado para determinar y ponderar el efecto de cada variable que se introduce tras el análisis univariado en relación al conjunto de variables.

Como primer paso se ha obtenido el modelo máximo, conformado teniendo en cuenta todas aquellas variables con relevancia clínica o con significación $\leq 0,20$ en el análisis univariado.

Posteriormente, mediante “*back step list wise*” se han obtenido los modelos óptimos para cada variable respuesta. La selección de estos modelos se ha regido prioritariamente por el principio de parsimonia, pero teniendo en mente siempre el fin último de este trabajo: conseguir modelos con la mejor capacidad predictiva.

Los resultados se presentan en coeficiente B (coeficiente de regresión), que representa la tasa de cambio de la variable resultado por cada unidad de cambio de las variables a estudio (variables predictoras).

4.9. MODO DE TRABAJO

Las pacientes se reclutaron de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos. Se recogieron las variables filiatorias, relacionadas con la paciente y la gestación de forma directa, mediante cuestionario (Anexo 2).

A continuación se realizó la evaluación morfológica fetal recomendada en la gestante según la edad gestacional en cada caso^{77, 78}. La exploración cardiovascular convencional^{20, 21} se sustituyó por la exploración propuesta en la metodología del algoritmo ALEESCA (ver Introducción, pág. 41). Se consideró adecuada la visualización de cada corte ecográfico cuando se logró visualizar todas las estructuras anatómicas fetales que lo definían.

Los datos relativos a los resultados de la aplicación del algoritmo fueron recogidos en un formulario diseñado a tal fin (Anexo 2) en el momento de la exploración ecográfica.

Todas las gestantes incluidas en el estudio siguieron su control obstétrico en el Área Sanitaria y/o en nuestro centro hospitalario en función de sus necesidades. Los resultados perinatales se recopilaron a través de los informes postparto y en el caso de los neonatos con diagnóstico

prenatal de alguna patología, a través de los informes elaborados por el Servicio de Pediatría, Cardiología Infantil y/o Radiología. La Figura 58 describe paso a paso el modo de trabajo.

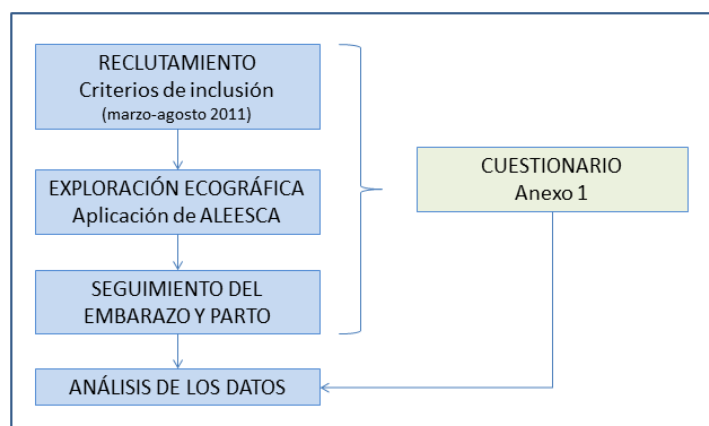
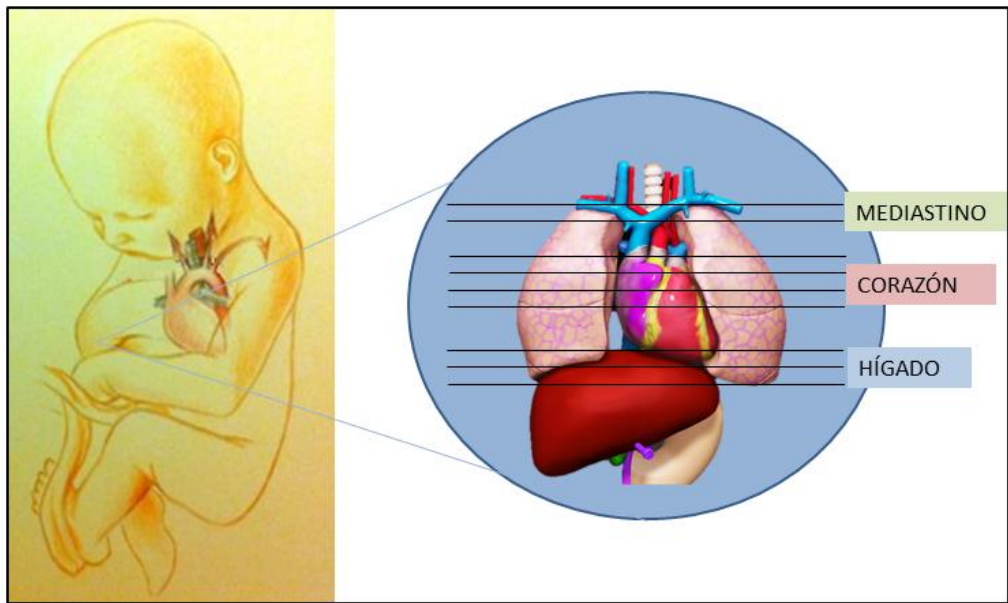


Figura 58. Diagrama de flujo del modo de trabajo durante el estudio

4.10. DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA APLICACIÓN PRÁCTICA DEL ALGORITMO

Tal y como se describe en la Introducción (pág. 41) el algoritmo ALEESCA consiste en la evaluación ecográfica del sistema cardiovascular fetal mediante nueve cortes axiales desde el nivel de la vena umbilical hasta el de las arterias subclavias (Tabla 5). Estos nueve cortes se han establecido en base a su utilidad clínica para el diagnóstico y evaluación de la patología cardiovascular fetal.

Tabla 5. Descripción de los nueve cortes que componen ALEESCA

	
ALEESCA	
Corte I: seno portal	
Corte II: ductus venoso	
Corte III: venas suprahepáticas	
Corte IV: cuatro cámaras	
Corte V: tracto de salida del ventrículo izquierdo	
Corte VI: tracto de salida del ventrículo derecho	
Corte VII: tres vasos-tráquea	
Corte VIII: Thy-Box	
Corte IX: arterias subclavias	

4.11. ASPECTOS TÉCNICOS Y ÉTICOS

4.11.1. Aspectos técnicos

Ecógrafos y material de archivo

Los ecógrafos utilizados para las exploraciones fetales en la Unidad de Medicina fetal fueron En dos equipos de alta gama: Applio XG de Toshiba Medical Systems y Logic 9 Voluson Expert de General Electric. Estos aparatos están dotados de sonda abdominal convexa multifrecuencia de 3,5 y 5 MHz. La sonda incorpora en el mismo transductor ultrasonidos en tiempo real y sistema Doppler color y pulsado, permitiendo ángulos de insonación y profundidad variables. Todas las exploraciones se registraron mediante videoimpresora en papel térmico, siendo archivadas para su posterior valoración (Video Graphic Printer de Sony). Los casos de mayor interés fueron también grabados en formato digital para su posible presentación en eventos científicos.

Estudio ecográfico

Todos los estudios ecográficos han sido realizados por un ecografista experto en Diagnóstico Prenatal, el Dr. F.G.A., poseedor del Nivel IV de Capacitación en Ecografía Obstétrica y Ginecológica de la SESEGO, máxima acreditación en este campo concedida en España, y miembro de la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).

La doctoranda ha participado en las exploraciones ecográficas de los casos pertenecientes al estudio interobservador. Tiene un Nivel III de Capacitación en Ecografía Obstétrica y Ginecológica de la SESEGO y es también miembro de la ISUOG.

Las exploraciones ecográficas se han llevado a cabo en todos los casos mediante ecografía bidimensional en modo B y con aplicación de Doppler color cuando se estimó necesario. Por definición, la exploración incluida en el algoritmo se ha realizado mediante cortes axiales. La utilización de técnicas complementarias, como la obtención de cortes ecográficos longitudinales, se ha reservado para los casos en que se estimó necesaria por su visualización incompleta en planos axiales.

Seguridad del estudio fetal mediante ultrasonidos

Los ultrasonidos son una fuente de energía mecánica que viaja a través de los tejidos, produciendo unos efectos físicos categorizados fundamentalmente en efectos térmicos y de cavitación. Se han publicado varias normativas para garantizar la seguridad de los estudios ecográficos y que han sido tenidas en cuenta para la realización de este estudio. Sin embargo, creemos necesario dar a conocer de forma resumida una parte esencial de las mismas. Existen Comités de seguridad específicos en varias Sociedades Científicas como la Food and Drug Administration (FDA), International Electrotechnical Commission, American Institute of Ultrasound in Medicine, British Medical Ultrasound Society, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, etc. Entre las recomendaciones vigentes para asegurar su inocuidad se contempla el cumplimiento de dos índices, el mecánico y el térmico. El Índice Mecánico (MI) estima la máxima presión que puede alcanzar cada tejido con el fin de evitar los efectos mecánicos adversos de los ultrasonidos. La FDA permite trabajar con MI de 1.9 excepto en los estudios oftálmicos (máximo 0,23). El Índice Térmico (TI) es la relación entre la potencia usada y la requerida para lograr un incremento de temperatura de 1°C. Ambos parámetros han sido controlados automáticamente por los equipos utilizados en este trabajo, asegurando la inocuidad de las exploraciones a nuestras pacientes.

Tal y como se ha remarcado, todos los estudios fetales han sido realizados siguiendo el principio ALARA, (As Low as Reasonably Achievable), es decir, procurando obtener la información con la mínima exposición fetal a los ultrasonidos.

4.11.2. Aspectos éticos

En este trabajo se han seguido las recomendaciones éticas internacionales sobre Investigación Médica en humanos contempladas en la Declaración de Helsinki por la World Medical Association (WMA 2000), y la Convención de Derechos Humanos y Biomedicina (Council of Europe. Oviedo 1997). Se informó a las pacientes sobre la confidencialidad de los datos del

estudio según la legislación española vigente: Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 43/2000 de los derechos del paciente.

A las pacientes se les invitó a participar en el estudio tras explicarles el objetivo del mismo y en qué consistía su colaboración. También se les entregó un consentimiento informado que debían leer y entender previamente a su aceptación y firma (Anexo 1). Las dudas planteadas por la paciente fueron aclaradas de forma previa al estudio ecográfico. Se les aseguró que su participación era voluntaria sin consecuencias desfavorables en caso de rechazar la propuesta como contempla la Ley de Autonomía del Paciente.

Los estudios ecográficos se llevaron a cabo mayoritariamente durante las citas que la paciente tenía para control de su embarazo, por lo que no representaron visitas adicionales. Cuando no logramos completar el estudio, las embarazadas aceptaron otra exploración ecográfica complementaria.

Se han contemplado todos los mecanismos de seguridad necesarios para asegurar la inocuidad del estudio tanto para la madre como para el feto.

Se adjunta hoja de información a la paciente y de consentimiento informado en el Anexo 1.

5. RESULTADOS

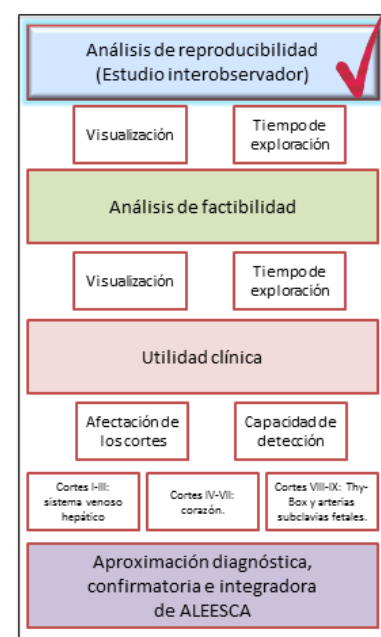
5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD DE ALEESCA

5.1.1. Descripción de la Población interobservador:

En un total de 31 fetos sanos, entre las semanas 19 y 22 de embarazo, se han calculado el grado de concordancia interobservador mediante índices Kappa para cada corte incluido en el algoritmo. La Tabla 6 describe las características de este grupo de población.

Tabla 6. Descripción de las variables maternas, relacionadas con la gestación, con la exploración ecográfica y perinatales de las gestantes del grupo de estudio interobservador.



Variables maternas	N gestantes (%)
Edad media materna	34,4 (\pm 4,4 años)
Categorías de IMC	
- Menor de 19 (delgadez)	0
- De 19 a 25 (normopeso)	17 (58,6)
- De 25-30 (sobrepeso)	10 (34,4)
- Mayor de 30 (obesidad)	2 (6,9)
Alteraciones uterinas	
- Ninguna	25 (86,2)
- Miomas	4 (13,8)
- Malformaciones congénitas	0
Variables fetales	N gestaciones (%)
Tipo de gestación	
- Única	27 (93,1)
- Gemelar	4 (6,9)
<i>Bicorial</i>	4 (100)
<i>Monocorial</i>	0
Edad gestacional (media \pm DT)	20,5 \pm 2 semanas

Variables del estudio ecográfico	N fetos (%)
Situación	
- Longitudinal	25 (80,6)
- Transversa	6 (19,4)
Presentación	
- Cefálica	12 (38,8)
- Podálica	14 (45,1)
- Otros	5 (16,1)
Posición	
- Dorso anterior	4 (13)
- Dorso posterior	9 (29)
- Dorso derecho	11 (35,4)
- Dorso izquierdo	7 (22,6)
Variables perinatales	N fetos (%)
Edad gestacional media al parto (media \pm DT.)	38 (\pm 2 semanas)
Tipo de parto	
- Vaginal	25 (80,6)
- Cesárea	4 (19,4)
Peso medio del recién nacido (media \pm DT)	3083 (\pm 623 gramos)

5.1.2. Análisis de concordancia interobservador para porcentaje de visualización y tiempo de exploración

Porcentaje de visualización y de uso de técnicas complementarias de todos y cada uno de los cortes que componen ALEESCA

La concordancia entre observadores se calcula para las variables de capacidad o porcentaje de visualización, empleo de técnicas complementarias y tiempo de exploración.

A continuación, la Tabla 7 muestra los resultados de concordancia entre los dos observadores en lo que se refiere a capacidad o porcentaje de visualización y empleo de técnicas complementarias.

Tabla 7. Resultados del índice de Kappa interobservador para las variables visualización y uso de técnicas complementarias.

		<i>Kappa</i> visualización (IC 95%)	<i>Kappa</i> técnica complementaria (IC 95%)
Corte I	Seno portal	*96,6%	0,91 (0,74-1,08) †
Corte II	Ductus venoso	1	1
Corte III	Venas SH	*98,3%	1
Corte IV	Cuatro cámaras	1	1
Corte V	TSVI	1	1
Corte VI	TSVD	1	1
Corte VII	3VT	1	0,71 (0,35-1,08) †
Corte VIII	Thy-Box	0,52 (0,16-0,87) †	0,83 (0,52-1,14) †
Corte IX	Arterias subclavias	1	1
† $p < 0,05$. *Se expresan en porcentaje de acuerdo para visualización correcta ya que <i>kappa</i> no se puede calcular. 3VT, tres vasos-tráquea; SH, suprahepáticas; TSVD, tracto de salida de ventrículo derecho; TSVI, tracto de salida de ventrículo izquierdo.			

Tiempo de exploración

La media del tiempo de exploración del primer observador es de **6,3 minutos** (± 2 minutos) mientras que la media del tiempo de exploración del segundo observador es de **4,8 minutos** (\pm

1,4 minutos) (Gráfico 2). La **media de las diferencias** para el tiempo de exploración de ambos observadores es de **1,5 minutos (IC 95% 0,7-2,1)** con un valor de $p < 0,05$.

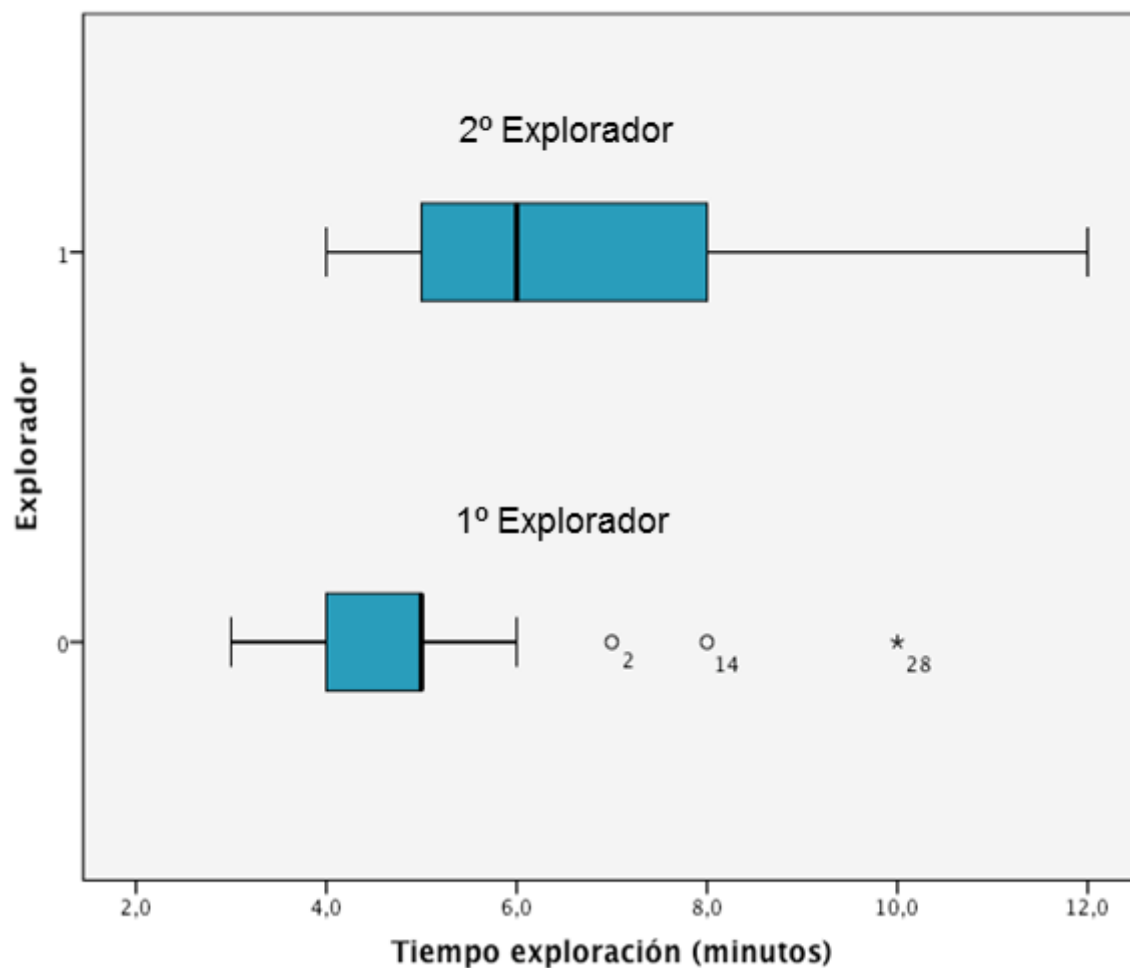


Gráfico 2. Diagrama de cajas de la distribución del tiempo de exploración para la aplicación del ALEESCA en función del explorador.

5.1.3. Análisis concordancia interobservador de la medidas tímicas fetales obtenidas por ecografía a nivel del Corte VIII:Thy-Box de ALEESCA

Diámetro anteroposterior y diámetro transverso

De forma más específica y como un análisis complementario en nuestro estudio, hemos querido realizar una análisis comparativo de variabilidad interobservador en la estimación de las medidas del Thy-Box: *diámetro anteroposterior y diámetro transverso*.

Del total de 31 fetos incluidos en el grupo interobservador, se obtuvieron medidas de ambos diámetros por los dos observadores en 11 (35,4%) casos. La Tabla 8, describe la concordancia obtenida entre las mediciones realizadas. Teniendo en cuenta los criterios de Fleiss *et al.* ⁷⁹, observamos que la concordancia fue moderada para el diámetro anteroposterior y muy buena para el diámetro transverso.

Tabla 8. Concordancia interobservador en las medidas del Thy-Box.

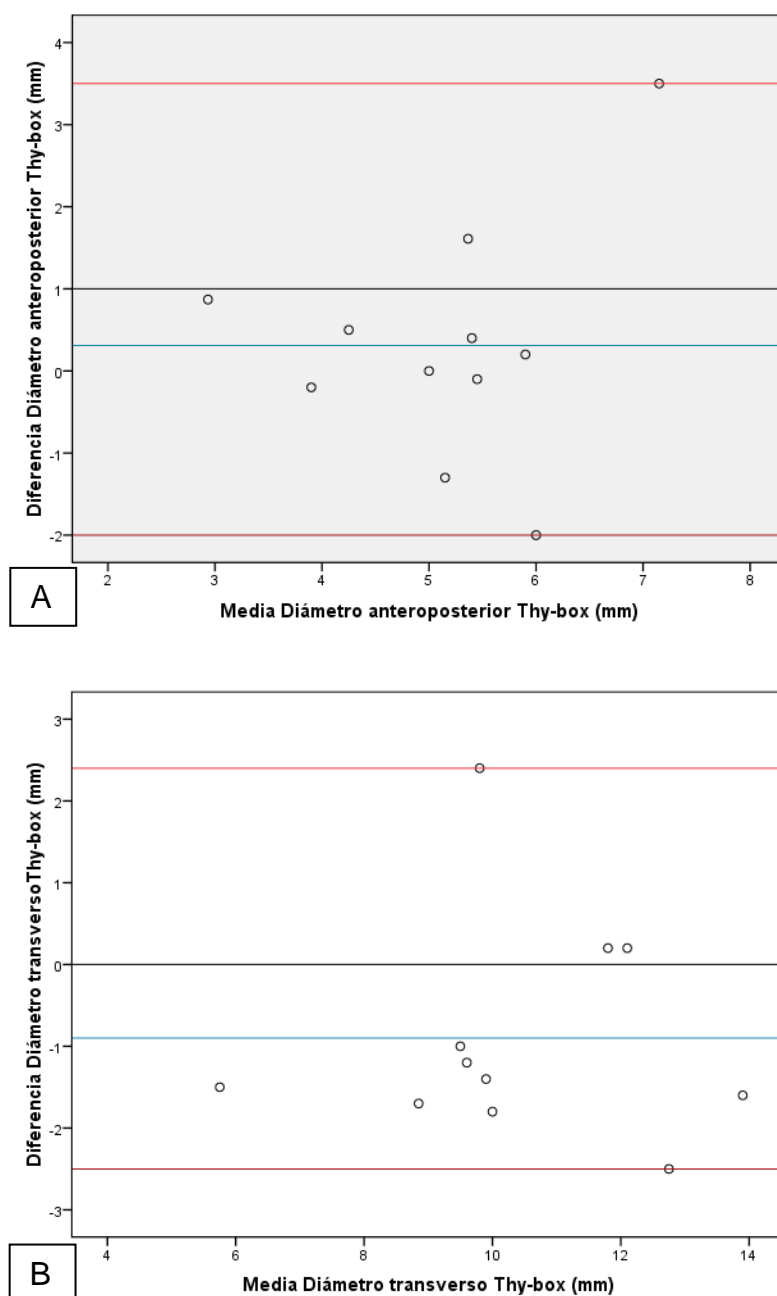
	CCI	Límite inferior	Límite superior
Diámetro anteroposterior	0,42	- 0,2	0,8
Diámetro transverso	0,82	0,47	0,85
CCI, coeficiente de correlación intraclass			

De igual forma, hemos valorado la reproducibilidad entre las dos medidas con el gráfico de Bland-Altman, describiendo en cada uno de ellos la media de las diferencias, así como los percentiles 5 y 95 de las mismas (Tabla 9 y Gráfico 3).

Tabla 9. Descriptiva de las diferencias encontradas en los diámetros tímicos en el estudio interobservador.

	Diferencias en el diámetro anteroposterior del timo (mm)	Diferencias en el diámetro transverso del timo (mm)
Nº de casos	11	11
Media	0,31	-0,9
DT	1,43	1,36
Percentil 5	-2	-2,5
Percentil 95	3,5	2,4

Gráfico 3. Gráficos de Bland-Altman para las medidas del diámetro anteroposterior (A) y transverso (B) del Thy-box. Las líneas azules representan la media de las diferencias de diámetro entre ambos observadores. Las líneas rojas representan los intervalos de confianza.



5.2. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD DE ALEESCA

5.2.1. Descripción de la población PC

Tras completar el periodo de reclutamiento, este grupo está formado inicialmente por 174 gestantes y 201 fetos. Tras aplicar los criterios de exclusión encontramos que 5 fetos (2,49%) fueron pérdidas de seguimiento perinatal y que 12 fetos (5,97%) que no presentaban a priori sospecha de patología fetal cardiovascular, fueron diagnosticados de la misma mediante ALEESCA y por tanto excluidos de la PC.

Finalmente la Población Control estuvo configurada por 157 gestaciones y 184 fetos.

Hemos de recordar que la Población Interobservador fue obtenida de la Población Control, por lo que los resultados de las variables entre ambas poblaciones se asemejan en gran medida.

La Tabla 10 muestra los resultados de los parámetros de las principales variables maternas, relativas a la gestación y a la exploración ecográfica en el grupo de PC, tanto para gestaciones únicas como gemelares.

Los resultados perinatales de este grupo se recogen en la Tabla 11, en función del tipo de gestación.

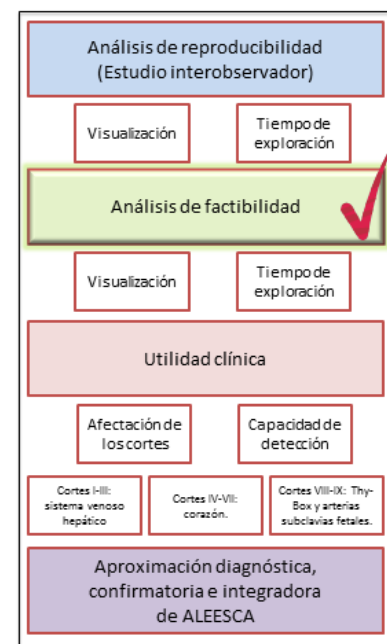


Tabla 10. Descripción de las variables clínicas maternas, relativas a la gestación y al estudio ecográfico en el grupo de PC.

Variables maternas	N gestantes (%)	Variables del estudio ecográfico	N fetos (%)
Edad media materna	34,6 (\pm 4,5 años)	Situación	
		- Longitudinal	167 (91,8)
		- Transversa	15 (8,2)
Categorías de IMC		Presentación	
- Menor de 19 (delgadez)	2 (1,3)	- Cefálica	93 (52,8)
- De 19 a 25 (normopeso)	97 (63)	- Podálica	74 (42)
- De 25-30 (sobrepeso)	44 (28,6)	- Otros	9 (5,1)
- Mayor de 30 (obesidad)	11 (7,1)	Posición	
Alteraciones uterinas		- Dorso anterior	31 (18,7)
- Ninguna	146 (95,4)	- Dorso posterior	25 (15,1)
- Miomas	5 (3,3)	- Dorso derecho	46 (27,7)
- Malformaciones congénitas	2 (1,3)	- Dorso izquierdo	64 (38,6)
Consumo de teratógenos cardiovasculares			
- Sí	3 (1,9)		
- No	154 (98,1)		
Variables fetales	N gestaciones (%)		
Tipo de gestación			
- Única	130 (82,8)		
- Gemelar	27 (17,1)		
<i>Bicorial</i>	20 (74)		
<i>Monocorial</i>	7 (26)		
Sexo			
- Masculino	95 (52,8)		
- Femenino	85 (47,2)		
Estudio de cariotipo			
- Sí	28 (15,2)		
- No	156 (84,8)		
Edad gestacional (media \pm desv. típica)	20 \pm 0,6 semanas		

Tabla 11. Descripción de las variables perinatales en el grupo de PC.


Variables perinatales	Gestaciones únicas (n=130)	Gestaciones gemelares (n=27)
Edad gestacional media al parto (media \pm desv. típica)	38 (\pm 2,2 semanas)	36 (\pm 3,2 semanas)
Tipo de parto		
Vaginal	98 (82,4%)	12 (44,5%)
Cesárea	21 (17,6%)	15 (55,5%)
Peso medio del recién nacido (media \pm desv. típica)	3145 (\pm 467 gramos)	2348 (\pm 556 gramos)
Recién nacido con Apgar <7 a los 5 minutos	0	1 (1,8%)
Recién nacido con pH cordón <7,10	3 (2,3%)	1 (1,8%)

5.2.2. Análisis descriptivo

Porcentaje de visualización y de uso de técnicas complementarias, de forma individualizada y en su conjunto, de cada uno de los cortes que componen ALEESCA

Se describen a continuación los resultados relativos al porcentaje de visualización de cada corte que compone el algoritmo ALEESCA y la necesidad de emplear técnicas complementarias (Tabla 12).

Tabla 12. Frecuencia de visualización y empleo de técnicas complementarias para cada corte de ALEESCA.

Cortes ALEESCA		Visualización n (%)	Técnica Complementaria n (%)	
Corte I	Seno portal	184 (100)	123 (66,8)	
Corte II	Ductus venoso	183 (99,5)	162 (88,5)	
Corte III	Venas SH	182 (98,9)	128 (70,3)	
Corte IV	Cuatro cámaras	183 (99,5)	15 (8,2)	
Corte V	TSVI	183 (99,5)	15 (8,2)	
Corte VI	TSVD	183 (99,5)	14 (7,7)	
Corte VII	3VT	183 (99,5)	48 (26,2)	
Corte VIII	Thy-Box	157 (88,7)**	157 (88,7)	
Corte IX	Arterias subclavias	181 (98,4)	181 (98,4)	

3VT, tres vasos-tráquea; SH, suprahepáticas; TSVD, tracto de salida de ventrículo derecho; TSVI, tracto de salida de ventrículo izquierdo.
 **p<0,001 diferencias en relación a dos grupos o más

La frecuencia de aplicación de técnicas complementarias (Doppler color y cortes ecográficos longitudinales) para visualizar las estructuras anatómicas fetales en cada uno de los cortes se distribuye tal y como describe la Tabla 13.

Tabla 13. Descripción de las técnicas complementarias utilizadas en cada corte de ALEESCA.

Cortes ALEESCA		Doppler color n (%)	Doppler color y corte longitudinal n (%)
Corte I	Seno portal	123 (66,8)	0
Corte II	Ductus venoso	158 (86,3)	4 (2,2)
Corte III	Venas SH	128 (70,3)	0
Corte IV	Cuatro cámaras	15 (8,2)	0
Corte V	TSVI	14 (7,7)	1 (0,5)
Corte VI	TSVD	14 (7,7)	0
Corte VII	3VT	48 (26,2)	0
Corte VIII	Thy-Box	157 (88,7)	0
Corte IX	Arterias subclavias	169 (93,4)	0
3VT, tres vasos-tráquea; SH, suprahepáticas; TSVD, tracto de salida de ventrículo derecho; TSVI, tracto de salida de ventrículo izquierdo.			

Estudio de la capacidad de visualización de todos los cortes de ALEESCA en su conjunto o visualización completa

Se calcula la posibilidad de visualizar el conjunto de todos los cortes del algoritmo ALEESCA en el grupo de PC. Para ello se considera visualización completa cuando es posible visualizar todos y cada uno de los cortes que lo componen e incompleta cuando alguno de los cortes queda sin visualizarse. En este último caso, se evalúa el número de cortes ecográficos que es posible obtener (Tabla 14).

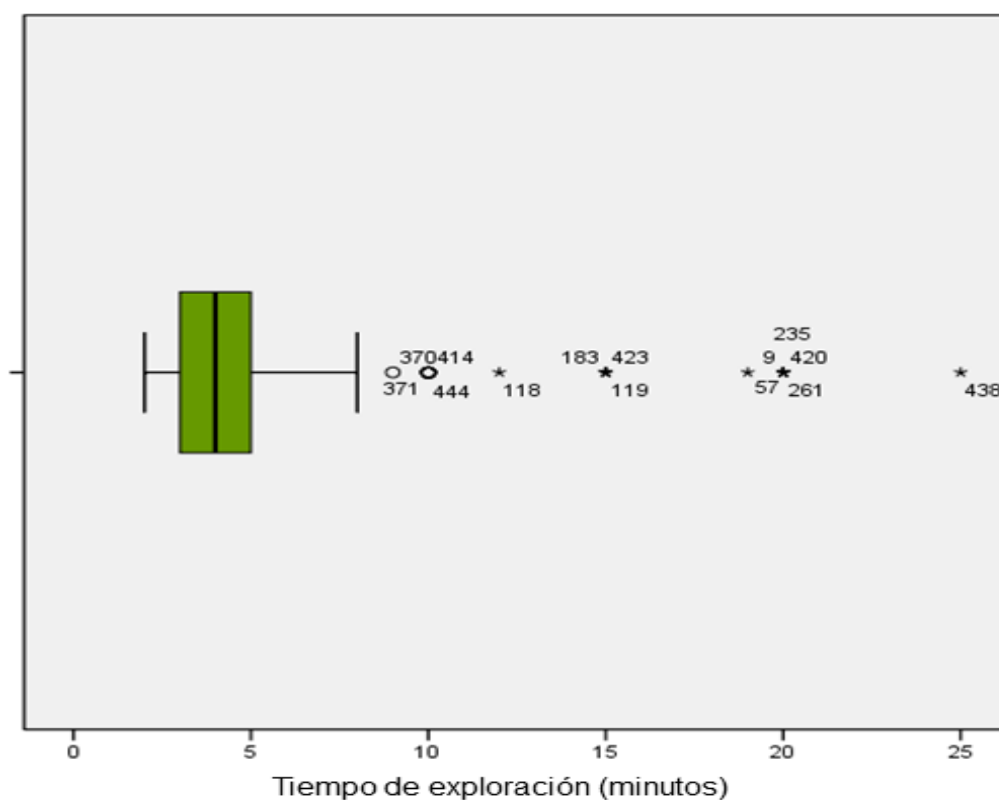
Tabla 14. Distribución de las frecuencias de visualización por cortes.

Visualización	Número de cortes visualizados	N (%)
Completa	9 cortes	150 (81,5%)
Incompleta	8 cortes	30 (16,3%)
	7 cortes	3 (1,6%)
	2 cortes	1 (0,5%)

Tiempo de exploración

La media del tiempo de exploración fue de **5,6 minutos** ($\pm 4,2$ minutos), con una mediana de 4 minutos. El 92,5% de las exploraciones se realizaron en un tiempo igual o inferior a 10 minutos y el 75,8% en un tiempo igual o inferior a 5 minutos. El Gráfico 4 muestra la distribución del tiempo de exploración en la aplicación de ALEESCA.

Gráfico 4. Diagrama de cajas de la distribución del tiempo de exploración para la aplicación del ALEESCA.



5.2.3. Análisis de la relación entre las variables maternas, relacionadas con la gestación y ecográficas y:

- Porcentaje de visualización, de forma individualizada y en su conjunto, de los cortes que componen ALEESCA
- Tiempo de exploración de los cortes de ALEESCA

1. Variables relacionadas con la frecuencia de visualización del algoritmo ALEESCA

Se evalúan aquellas variables materno-fetales que pueden afectar la capacidad de visualización de los cortes ecográficos incluidos en ALEESCA (Tabla 15). Se considera visualización completa cuando es posible visualizar los nueve cortes en conjunto.

Tabla 15. Asociación entre visualización completa o incompleta de ALEESCA y variables a estudio.

Variables		Visualización completa (n=150)	Visualización incompleta (n=34)	p
Variables maternas	Edad materna			
	media \pm desv típ. (años)	34,7 \pm 4,4	34,3 \pm 4,1	0,57
	IMC	24,5 \pm 3,4	25,1 \pm 4,1	0,36
	Miomas/malformaciones uterinas	9 (6,1%)	2 (5,4%)	0,86
Variables relacionadas con la gestación	Gestación gemelar	41 (28%)	12 (32,4%)	0,58
	Edad gestacional media \pm d.t. (semanas)	20,09 \pm 0,65	20,16 \pm 0,68	0,57
Variables relacionadas con la exploración ecográfica	Situación no longitudinal	14 (9,5%)	3 (8,1%)	0,8
	Presentación no cefálica	59 (44,4%)	15 (44,1%)	0,98
	Posición dorso anterior	17 (13,1%)	14 (38,9%)	<0,001
	DBP (mm)	48,4 (\pm 3,2)	48 (\pm 3)	0,34
	CA (mm)	155 (\pm 10,6)	157,2 (\pm 2,7)	0,26
	LF (mm)	32,8 (\pm 2,7)	33,3 (\pm 4,1)	0,38
	PFE (gramos)	364,3 (\pm 60,4)	374 (\pm 64,8)	0,39
	Media del tiempo de exploración (minutos)	5,4 (\pm 4,3)	6,4 (\pm 3,7)	0,22

Análisis multivariado de las variables relacionadas con la visualización completa/incompleta de los cortes que componen ALEESCA.

Fijándonos en la significación estadística, tal y como se ha visto en la Tabla 15, tras analizar la variable fetal *posición dorso anterior* existe hasta 3 veces más porcentaje de visualización

incompleta de forma significativa ($p < 0.001$). El resto de variables estudiadas no alcanzaron la p de significación establecida en esta Memoria ni tampoco el punto de corte establecido para realizar un modelo de análisis multivariado.

A pesar de ello, y como veremos en el siguiente apartado, con un interés fundamentalmente teórico hemos creído conveniente realizar un análisis multivariado que incluya la media del tiempo de exploración, por dos motivos; en primer lugar, su significación estuvo cerca del punto de corte ($p = 0.22$) y finalmente por el sentido lógico y práctico que tiene esta variable en relación al porcentaje de visualización completa/incompleta ya que la diferencia media fue de hasta 1 minuto, lo que representaría en un 20% más de tiempo. (Tabla 15).

2. Variables relacionadas con el tiempo de exploración mediante ALEESCA

Se evalúan aquellas variables materno-fetales que pueden afectar el tiempo de adquisición de los cortes ecográficos incluidos en ALEESCA (Tabla 16).

Tabla 16. Asociación entre el tiempo de exploración y variables materno-fetales.

Variables		B	p
Variables maternas	Edad materna	-0,09	0,24
	Media \pm D.T. (años)		
	IMC	0,12	0,17
	Miomas/malformaciones uterinas	2,42	0,21
Variables relacionadas con la gestación	Gestación gemelar	-0,79	0,29
	Edad gestacional		
	Media \pm D.T. (semanas)	-0,22	0,64
Variables relacionadas con la exploración ecográfica	Situación no longitudinal	0,07	0,95
	Presentación no cefálica	1,08	0,12
	Posición dorso anterior	1,89	0,03
	DBP (mm)	-0,12	0,37
	CA (mm)	-0,008	0,85
	LF (mm)	0,18	0,24
	PFE (gramos)	-0,002	0,86

Análisis múltiple

Se analizan en un análisis de regresión múltiple las variables que afectan el tiempo de exploración para las que el valor de p es \leq de 0,2 (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis múltiple de los factores que pueden afectar el tiempo de exploración.

Tiempo de visualización						
Variables	Modelo máximo			Modelo óptimo		
	B	IC 95%	p	B	IC 95%	p
IMC	0,16	-0,05 – 0,36	0,13			
Presentación fetal	1,21	-0,26 – 2,67	0,11			
Posición fetal	2,06	0,21– 3,9	0,03	2,14	0,29-3,99	0,02

5.2.4. Análisis descriptivo

Distribución porcentual de la morfología del seno portal

Se dispone de los datos sobre la morfología del seno portal en 136 (73,9%) de los 184 fetos del grupo PC (Tabla 18).

Tabla 18. Distribución porcentual de los tipos morfológicos de seno portal en el grupo de PC.

	Tipo T	Tipo H	Tipo X
Frecuencia n (%)	109 (80,1%)	22 (16,2%)	5 (3,7%)
Intervalo de confianza 95%	[72,6-86]	[11-23,2]	[1,6-8,3]

Se describe porcentaje e [intervalo de confianza del 95%]

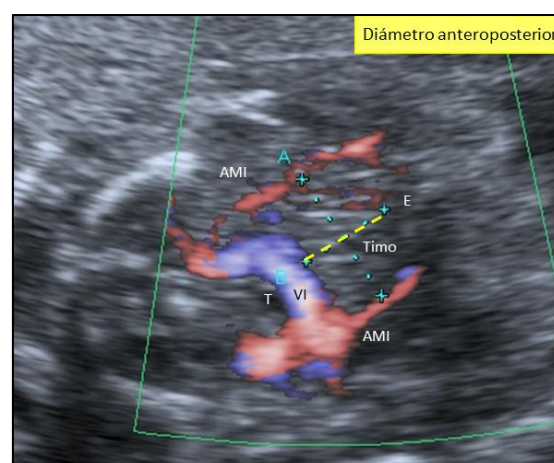
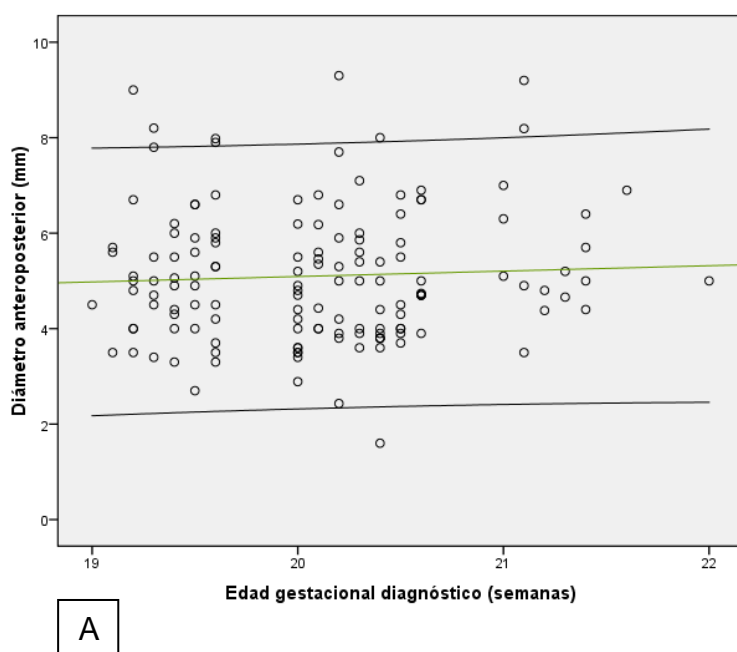
Análisis descriptivo de las medidas tímicas fetales obtenidas por ecografía a nivel del Corte VIII de ALEESCA: Thy-Box

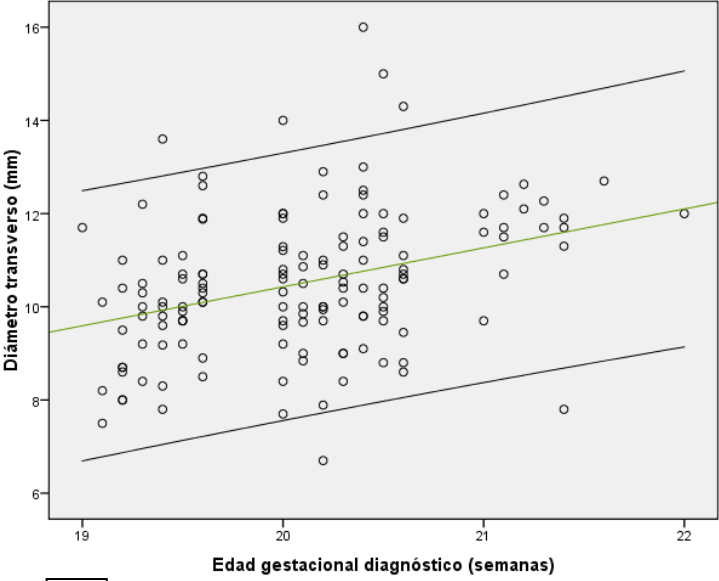
La exploración del Thy-Box en el grupo de fetos de PC permite realizar la medición de los diámetros anteroposterior y transverso del timo, una vez delimitados los márgenes del mismo siguiendo la metodología descrita por Paladini ⁸⁰. Los resultados se muestran en la Tabla 19 y Gráfico 5.

Tabla 19. Medidas de los diámetros anteroposterior y transverso del Thy-Box en los fetos de la PC.

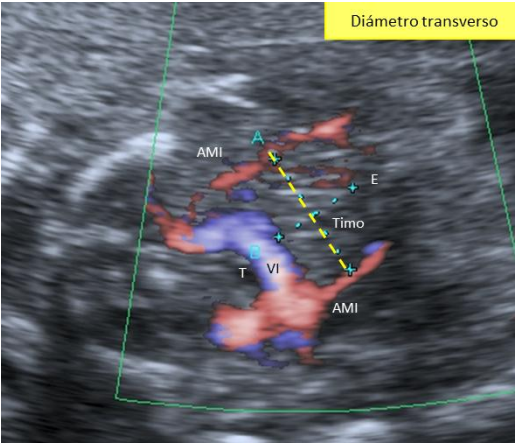
	Diámetro anteroposterior	Diámetro transverso
Media (D.T.)	5,1 mm ($\pm 1,39$ mm)	10,5 mm ($\pm 1,53$ mm)
Mediana	4,9 mm	10,4 mm
Percentil 5	3,4 mm	8 mm
Percentil 95	7,9 mm	12,8 mm

Gráfico 5. Gráficos de puntos de la distribución de las medidas del diámetro anteroposterior (A) y tranverso (B) del Thy-Box y sus correspondientes imágenes ecográficas. (AMI, arterias mamarias internas; E, esternón; T, tráquea; VI, vena innominada).





B



5.3. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD EN LA POBLACIÓN DE AMPLIACIÓN POR EDAD GESTACIONAL

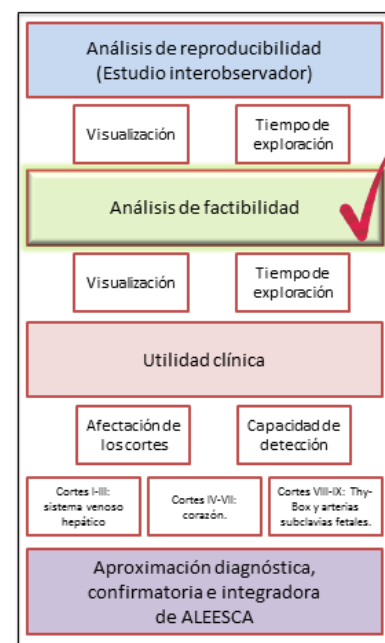
A pesar de no ser un objetivo de esta Memoria y basándonos en los resultados óptimos de ALEESCA entre las 19-22 semanas de gestación, se ha reclutado una cohorte de gestantes de otras edades gestacionales. En este conjunto, reclutado fuera del periodo de estudio y de forma no consecutiva ni sistemática, se ha decidido realizar un análisis de los resultados de factibilidad de ALEESCA, asumiendo los sesgos principalmente de selección de pacientes. Se ha trasladado el análisis realizado en la Población Control a esta cohorte con la intención de que pueda resultar útil para plantear nuevas hipótesis para futuros estudios.

5.3.1. Descripción de la población

En esta fase del estudio se pretende describir los resultados de aplicación del algoritmo ALEESCA en el grupo formado por las gestantes con fetos, únicos o gemelares, sanos con edad gestacional inferior a 19 semanas (y no inferior a 13+6 semanas) o superior a 22 semanas. Se establecen dos grupos:

Menores de 19 semanas: En este grupo, inicialmente formado por 123 gestantes y 144 fetos, se excluyeron las pérdidas de seguimiento (5 casos; 3,4%) y los casos con anomalías cardiovasculares tras la aplicación de ALEESCA (8 fetos; 5,5%). El grupo está compuesto, por tanto, de 110 gestaciones y 131 fetos.

Mayores de 22 semanas: En este grupo, inicialmente formado por 67 gestantes y 78 fetos, se excluyeron las pérdidas de seguimiento (3 casos; 3,8%) y los casos con anomalías cardiovasculares tras la aplicación de ALEESCA (3 fetos; 3,8%). El grupo está compuesto, por tanto, de 61 gestaciones y 72 fetos.



La Tabla 20 muestra las principales variables maternas y relativas a la gestación en el grupo de menores de 19 semanas y mayores de 22 semanas.

Tabla 20. Descripción de las variables clínicas maternas y relativas a la gestación

Variables maternas	< 19 semanas N gestantes (%)	> 22 semanas N gestantes (%)
Edad media materna (D.T.)	35,1 (± 4,9 años)	33 (± 5,9 años)
Categorías de IMC		
- Menor de 19 (delgadez)	5 (4,5)	1 (1,6)
- De 19 a 25 (normopeso)	98 (89)	53 (86,8)
- De 25-30 (sobrepeso)	5 (4,5)	6 (9,8)
- Mayor de 30 (obesidad)	0	0
Alteraciones uterinas		
- Ninguna	103 (93,6)	58 (95)
- Miomas	7 (6,3)	3 (4,9)
- Malformaciones congénitas	0	0
Consumo de teratógenos cardiovasculares		
- Sí	0	2 (3,2)
- No	110 (100)	59 (96,8)
Variables fetales	< 19 semanas N gestaciones/fetos (%)	> 22 semanas N gestaciones/fetos (%)
Tipo de gestación		
- Única	89 (80,9)	50 (81,9)
- Gemelar	21 (19)	11 (18)
<i>Bicorial</i>	13 (61,9)	8 (72,7)
<i>Monocorial</i>	8 (38)	3 (27,2)
Sexo fetal		
- Masculino	59 (45,7)	27 (39,7)
- Femenino	70 (54,3)	41 (60,3)
Estudio de cariotipo		
- Sí	61 (46,5)	14 (19,4)
- No	70 (53,6)	58 (80,6)
Edad gestacional (Media ± D.T.)	16 (± 1,4 semanas)	25 (± 2,9 semanas)

La Tabla 21 muestra los parámetros de las variables relativas al estudio ecográfico en el grupo de gestaciones menores de 19 semanas y mayores de 22 semanas.

Tabla 21. Descripción de las variables relativas al estudio ecográfico.

Variables del estudio ecográfico	< 19 semanas N fetos (%)	> 22 semanas N fetos (%)
Situación		
- Longitudinal	113 (87,6)	67 (93,1)
- Transversa	16 (12,4)	5 (6,9)
Presentación		
- Cefálica	75 (60,5)	51 (72,9)
- Podálica	36 (29)	16 (2,9)
- Otros	13 (10,5)	3 (4,3)
Posición		
- Dorso anterior	18 (15,1)	10 (14,7)
- Dorso posterior	36 (30,3)	16 (23,5)
- Dorso derecho	25 (21)	16 (23,5)
- Dorso izquierdo	40 (33,6)	26 (38,2)

La Tabla 22 muestra los principales resultados perinatales.

Tabla 22. Descripción de las variables perinatales.

Variables perinatales	Gestaciones únicas		Gestaciones gemelares	
	< 19 semanas (n=89)	> 22 semanas (n=50)	< 19 semanas (n=21)	> 22 semanas (n=11)
Edad gestacional media al parto (Media \pm D.T.)	38 (\pm 2,5 sem)	38 (\pm 3,4 sem)	35,7 (\pm 3 sem)	36 (\pm 2,3 sem)
Tipo de parto				
Vaginal	63 (77,7%)	37 (84,1%)	9 (45%)	3 (30%)
Cesárea	18 (22,2%)	7 (15,9%)	11 (55%)	7 (70%)
Peso medio del recién nacido (Media \pm D.T.)	3141 (\pm 591g)	3013 (\pm 762g)	2310 (\pm 583g)	2282 (\pm 538g)
Recién nacido con Apgar <7 a los 5 minutos	0	1 (2,6%)	0	0
Recién nacido con pH cordón <7,10	2 (3,2%)	0	0	0

5.3.2. Análisis descriptivo

Análisis descriptivo de porcentaje de visualización de todos y cada uno de los Cortes que componen ALEESCA y del uso de técnicas complementarias

En adelante se describen los resultados relativos a la visualización y empleo de técnicas complementarias en las dos subpoblaciones de edades gestacionales por debajo de 19 semanas y por encima de 22 semanas (Tablas 23 y 24).

Tabla 23. Resultados de frecuencia de visualización y empleo de técnicas complementarias para cada corte de ALEESCA en los grupos de gestaciones sanas de menos de 19 semanas y más de 22 semanas.

Cortes ALEESCA		Visualización <19 semanas n (%)	Técnica Complement. <19 semanas n (%)	Visualización >22 semanas n (%)	Técnica Complement. >22 semanas n (%)
Corte I	Seno portal	130 (99,2)	103 (79,2)	71 (98,6)	39 (54,9)
Corte II	Ductus venoso	131 (100)	127 (97)	71 (98,6)	61 (85,9)
Corte III	Venas SH	129 (98,5)	105 (81,4)	71 (98,6)	35 (49,3)
Corte IV	Cuatro cámaras	128 (97,7)	39 (29,8)	71 (98,6)	1 (1,4)
Corte V	TSVI	130 (99,2)	44 (33,6)	71 (98,6)	2 (2,8)
Corte VI	TSVD	131 (100)	45 (34,4)	71 (98,6)	2 (2,8)
Corte VII	3VT	131 (100)	75 (57,3)	71 (98,6)	14 (19,7)
Corte VIII	Thy-Box	93 (71)	104 (86)	58 (81,7)	54 (83,1)
Corte IX	Arterias subclavias	131 (100)	122 (93,1)	69 (98,6)	60 (85,7)
3VT, tres vasos-tráquea; SH, suprahepáticas; TSVD, tracto de salida de ventrículo derecho; TSVI, tracto de salida de ventrículo izquierdo.					

Tabla 24. Descripción de las técnicas complementarias utilizadas en cada corte de ALEESCA en los grupos de gestaciones sanas de menos de 19 semanas y más de 22 semanas.

Cortes ALEESCA		Doppler color <19 semanas n (%)	Doppler color y corte longitudinal <19 semanas n (%)	Doppler color > 22 semanas n (%)
Corte I	Seno portal	103 (79,2)	0	39 (54,9)
Corte II	Ductus venoso	158 (86,3)	15 (11,5)	61 (85,9)
Corte III	Venas SH	105 (81,4)	0	35 (49,3)
Corte IV	Cuatro cámaras	39 (29,8)	0	1 (1,4)
Corte V	TSVI	14 (7,7)	1 (0,8)	2 (2,8)
Corte VI	TSVD	45 (34,4)	0	2 (2,8)
Corte VII	3VT	48 (26,2)	1 (0,8)	14 (19,7)
Corte VIII	Thy-Box	104 (86)	0	54 (83,1)
Corte IX	Arterias subclavias	122 (93,1)	0	60 (85,7)
3VT, tres vasos-tráquea; SH, suprahepáticas; TSVD, tracto de salida de ventrículo derecho; TSVI, tracto de salida de ventrículo izquierdo.				

Tiempo de exploración

A continuación se describen los resultados relativos al tiempo de exploración empleado en la aplicación práctica de ALEESCA en el grupo de gestaciones sanas de menos de 19 semanas y de más de 22 semanas.

- ❖ Menores de 19 semanas: la media del tiempo de exploración fue de **5,9 minutos**, con una mediana de 5 minutos (desviación típica \pm 3,2 minutos). El 94,9% de las exploraciones se realizaron en un tiempo igual o inferior a 10 minutos y el 66,1% en un tiempo igual o inferior a 5 minutos (Gráfico 6A).
- ❖ Mayores de 22 semanas: la media del tiempo de exploración fue de **5,6 minutos**, con una mediana de 5 minutos (desviación típica \pm 3,5 minutos). El 95,2% de las exploraciones se

realizaron en un tiempo igual o inferior a 10 minutos y el 67,7% en un tiempo igual o inferior a 5 minutos (Gráfico 6B).

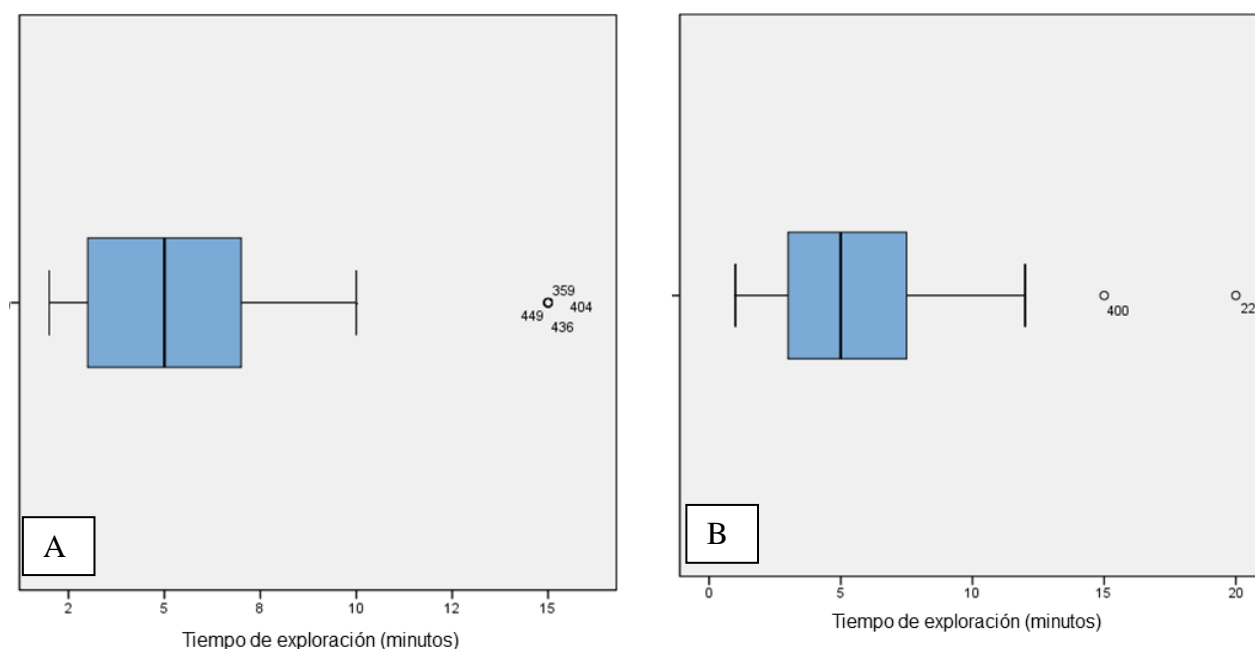


Gráfico 6. Diagrama de cajas de la distribución del tiempo de exploración necesario para la aplicación del ALEESCA en gestaciones sanas menores de 19 semanas (A) y mayores de 22 semanas (B).

5.4. UTILIDAD CLÍNICA DE ALEESCA. POBLACIÓN DE CASOS PATOLÓGICOS

5.4.1. Descripción de la población

Este grupo está formado por gestaciones, únicas o gemelares, entre las 12 y 40 semanas de edad gestacional, que presentan patología cardiovascular (Figura 59).

La PCP está formada por 61 (95,3%) gestaciones únicas y 3 (4,7%) gemelares (total de 67 fetos). Entre las gestaciones gemelares, 2 (66,6%) son bicoriales y la restante (33,3%) es monocorial, siendo el 2º gemelo el afecto en el 83% de los casos. La edad media de las

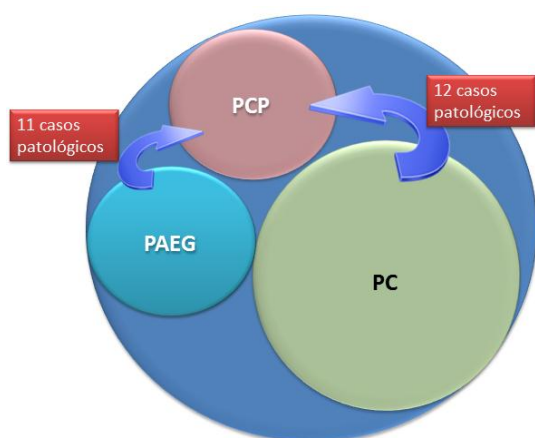


Figura 59. Distribución de las poblaciones de estudio.

gestantes de este grupo es 33 años (± 5 años). La

media de edad gestacional de las gestantes de este grupo es de 23 semanas ($\pm 5,8$ semanas). La Tabla 25 muestra los motivos principales de derivación a nuestro centro para el estudio ecográfico en las pacientes que conforman la población PCP, junto con las pacientes seleccionadas tras un resultado patológico en la aplicación de ALEESCA.

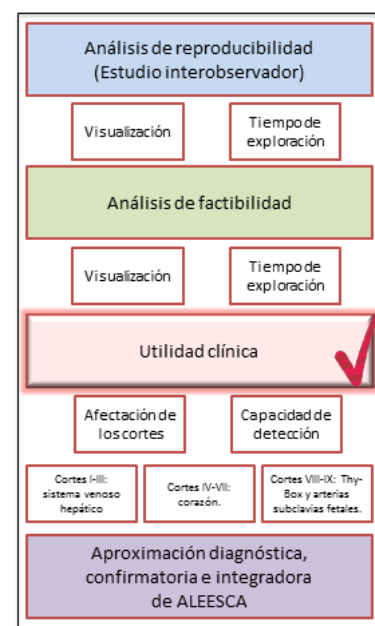


Tabla 25. Distribución del origen de las pacientes de la población PCP y pacientes seleccionadas por patología tras aplicación de ALEESCA.

Indicación de estudio ecográfico hospitalario	N (%)
Sospecha patología fetal 2º trimestre	25 (37,3)
Sospecha patología fetal 2º trimestre precoz	7 (10,4)
Sospecha patología fetal 3º trimestre	12 (18)
ALEESCA patológico en 2º trimestre	12 (18)
ALEESCA patológico en 2º trimestre precoz	8 (12)
ALEESCA patológico en 3º trimestre	3 (4,4)

Como es posible observar, la mayoría de las pacientes pertenecientes a este grupo fueron derivadas al hospital como consecuencia de un resultado anormal en la ecografía del segundo trimestre realizada en otros centros.

Los resultados de las principales variables perinatales en el grupo PCP se describen a continuación (Tabla 26).

Tabla 26. Resultados de las variables perinatales del grupo PCP.

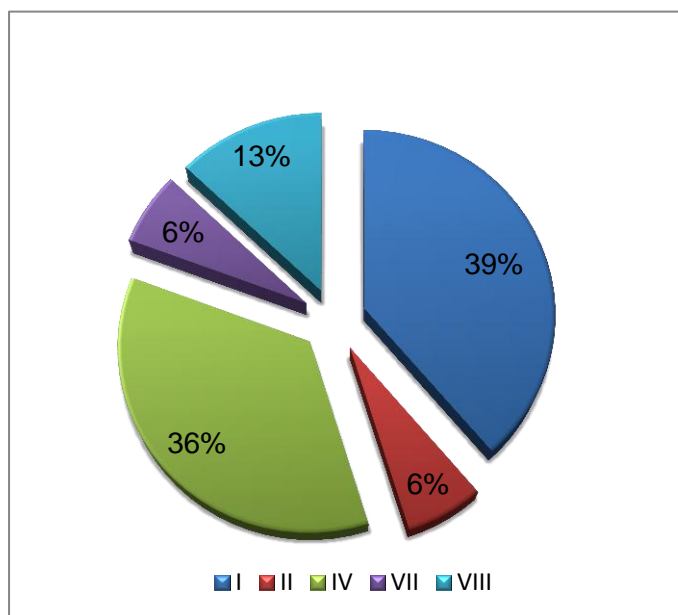
Variables perinatales	Gestaciones únicas (n=61)	Gestaciones gemelares (n=3)
Recién nacido vivo	50 (82%)	5 (83,3%)
ILE / Óbito fetal	10 / 1 (18%)	0 / 1 (33,3%)
Edad gestacional media al parto (Media \pm D.T.)	38,2 (\pm 2,5 sem)	37 (\pm 4,7 sem)
Tipo de parto		
Vaginal	40 (80%)	2 (66,6%)
Cesárea	10 (20%)	1 (33,3%)
Peso medio del recién nacido (Media \pm D.T.)	2968 (\pm 596g)	2482 (\pm 517g)
Ingreso en Neonatología	21 (33,8%)	2 (33,3%)
Recién nacido con Apgar <7 a los 5 minutos	4 (10%)	0
Recién nacido con pH cordón <7,10	2 (3,2%)	0

5.4.2. Porcentaje de cortes afectos entre el total de cortes explorados en la PCP

En algunos casos, el feto afecto presenta un único corte anormal en el que es posible detectar su patología. Alternativamente, existen casos con múltiples cortes afectos, sobre todo cuando la anomalía cardiovascular se extiende a varios niveles de este sistema o se relaciona con alteraciones simultáneas del desarrollo de varios puntos del sistema cardiovascular.

Casos con un único corte anormal

El Gráfico 7 muestra la distribución de cortes afectos de forma aislada, en la que es posible observar que los Cortes ecográficos I (seno portal) y IV (cuatro cámaras) son los que más



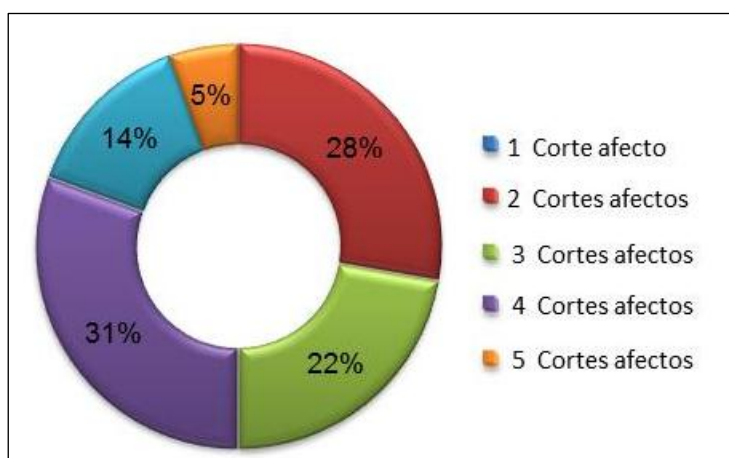
habitualmente podemos encontrar anormales sin que se relacionen con la presencia de anomalías a otro nivel. Estos dos cortes representan el 75% de los cortes afectos aislados.

Gráfico 7. Gráfico de sectores que muestra la frecuencia de detección de cortes ecográficos afectos de forma aislada.

Casos con más de un corte anormal

Cuando evaluamos la presencia de uno o más cortes afectos, es posible extraer también algunos resultados de la aplicación de ALEESCA. Como se observa en el Gráfico 8, en el 14% de las ocasiones encontramos la afectación de un solo corte del algoritmo mientras que en un 31% y un 28% de las ocasiones encontramos 4 o 2 cortes anormales, respectivamente. En ningún caso hemos encontrado fetos con una afectación de todos los cortes, siendo 5 (5%) el número máximo de cortes anormales por caso.

Desglosando el total de casos patológicos, en función del corte en el que se detectaron las



anomalías, podemos observar aquellos cortes que se vieron afectos con mayor frecuencia.

Gráfico 8. Gráfico de sectores que muestra la frecuencia de detección de cortes ecográficos afectos en conjunto.

A continuación se muestra en la Tabla 27, el número de casos patológicos visualizados en cada corte de ALEESCA. La mayoría de los casos con alteraciones cardiovasculares se concentran en los Cortes IV, VI y VII.

Tabla 27. Frecuencia de cortes afectados en la exploración mediante ALEESCA de los casos patológicos desde un punto de vista cardiovascular.

Total de cortes afectados	Corte I Seno portal	Corte II Ductus venoso	Corte III Venas SH	Corte IV Cuatro cámaras	Corte V TSVI	Corte VI TSVD	Corte VII 3VT	Corte VIII Thy-Box	Corte IX Arterias subclavias
N (%)	17 (25,3%)	7 (10,4%)	5 (7,4%)	36 (53,7%)	19 (28,3%)	20 (29,8%)	29 (43,2%)	11 (16,4%)	5 (7,4%)
3VT, tres vasos-tráquea; SH, suprahepáticas; TSVD, tracto de salida de ventrículo derecho; TSVI, tracto de salida de ventrículo izquierdo.									

Como muestra la Tabla 27, el Corte IV o corte de cuatro cámaras es el que se encuentra afectado con mayor frecuencia (cerca del 54% del total) y en segundo lugar, los cortes de 3VT y ambos tractos de salida ventriculares. Estos cuatro cortes representan el 71% del total de todos los cortes afectados en los casos de patología cardiovascular, lo que viene a confirmar la utilidad de su empleo en el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas.

En esta línea es posible analizar lo que correspondería a las tasas de detección de patología cardiovascular en nuestra serie aplicando los cortes de ALEESCA. Partiendo del Corte IV de cuatro cámaras que permitiría detectar el 53,7% de los defectos cardiovasculares, podemos ir ampliando en sentido caudal y craneal para observar cómo se modificarían estos valores (Tabla 28).

Tabla 28. Posibles tasas de detección para los cortes de ALEESCA. Su lectura apropiada comienza en el Corte IV y se extiende a derecha e izquierda conforme se van añadiendo cortes a la exploración.

Total de cortes afectos	Corte I Seno portal	Corte II Ductus venoso	Corte III Venas SH	Corte IV Cuatro cámaras	Corte V TSVI	Corte VI TSVD	Corte VII 3VT	Corte VIII Thy- Box	Corte IX Arterias subclavias
N cortes afectos	+12	+1	+1	36	+ 0	+1	+8	+2	+0
Tasa de detección	(74,6%)	(56,7%)	(55,2%)	(53,7%)	(53,7%)	(55,2%)	(67,1%)	(68,6%)	(68,6%)
3VT, tres vasos-tráquea; SH, suprahepáticas; TSVD, tracto de salida de ventrículo derecho; TSVI, tracto de salida de ventrículo izquierdo.									

5.4.3. Distribución de las anomalías más frecuentes

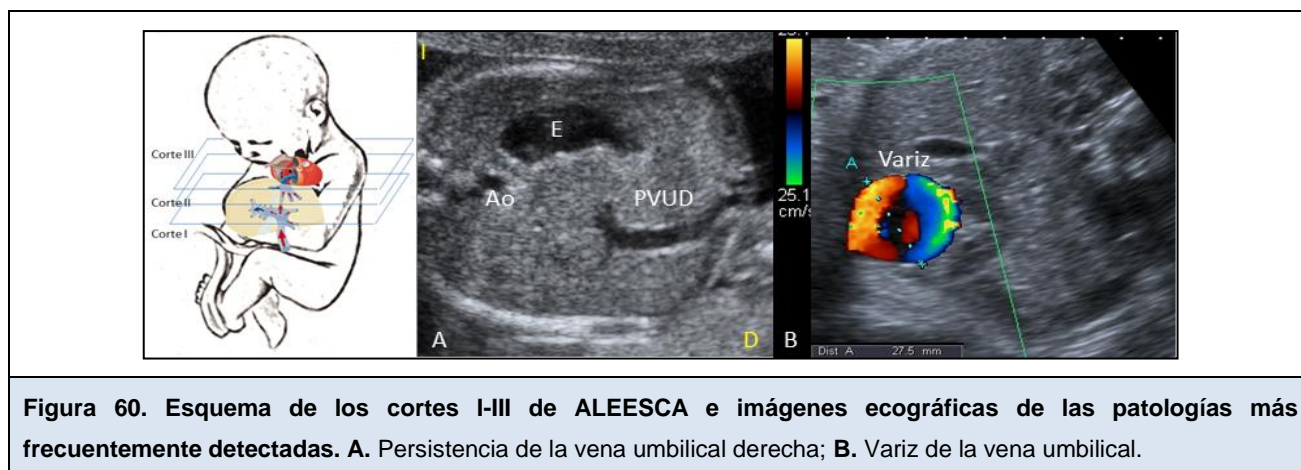
Además de analizar en conjunto el número de cortes afectados, se detallan a continuación el tipo de anomalías diagnosticadas y la frecuencia en la que aparecen (Tabla 29).

Tabla 29. Hallazgos ecográficos patológicos cardiovasculares más frecuentes en los Cortes I-III: sistema venoso hepático.

Corte ALEESCA	Corte I Seno portal		Corte II Ductus venoso		Corte III Venas suprahepáticas	
Hallazgos ecográficos patológicos n (%)	Persistencia vena umbilical derecha	12 (66,6)	DV reverso	2 (28,5)	Venas SH elevadas (HDC)	2 (40)
	Variz de vena umbilical	2 (11,1)	Malposición (postero- izquierdo) (HDC)	2 (28,5)	Agenesia vena cava inferior	1 (20)
	DVPAT	1 (5,5)	Agenesia vena cava inferior	1 (14,2)	Vena cava inferior a la izquierda	1 (20)
	Agenesia parcial seno portal	1 (5,5)	Agenesia DV	1 (14,2)	Intraonfalocèle	1 (20)
	Agenesia vena cava inferior	1 (5,5)	Intraonfalocèle	1 (14,2)		
	Intraonfalocèle	1 (5,5)				
	Total	17	Total	7	Total	5
DVPAT, drenaje venoso pulmonar anómalo total; HDC, hernia diafragmática congénita; SH, suprahepáticas						

Entre los cortes ecográficos que evalúan el sistema venoso hepático, aferente y eferente, las anomalías detectadas con más frecuencia son la persistencia de la vena umbilical derecha (PVUD) en el Corte I, el DV reverso o la malposición del mismo en el contexto de una hernia

diafragmática congénita en el Corte II y la elevación de las VSH, también en presencia de una hernia diafragmática, en el Corte III. En la Figura 60 se muestran las imágenes ecográficas de estas anomalías.

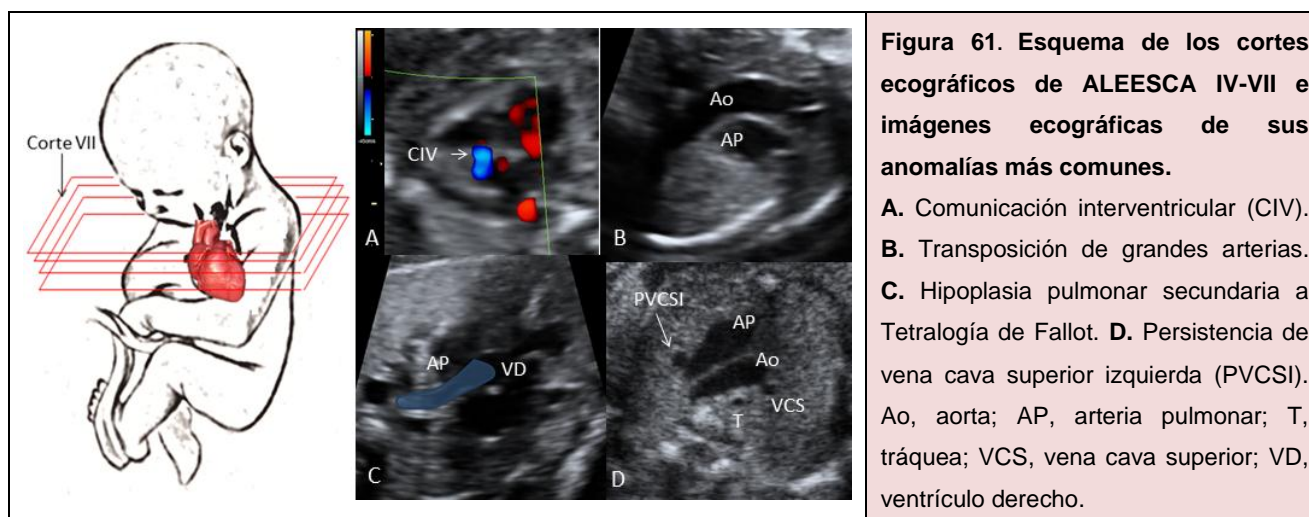


De forma similar a la tabla anterior, la Tabla 30 describe las anomalías más frecuentemente detectadas en los Cortes cardiacos IV a VII. Entre estos defectos destacan por su frecuencia la comunicación interventricular (CIV) en el Corte IV, la transposición de grandes vasos (TGA) y las alteraciones por defecto del calibre de la arteria pulmonar en los Cortes V y VI y por último, la persistencia de la vena superior izquierda (PVCSI) en el Corte VII.

Tabla 30. Hallazgos ecográficos patológicos cardiovasculares más frecuentes en los Cortes IV-VII: corazón.

Corte ALEESCA	Corte IV Cuatro cámaras		Corte V TSVI		Corte VI TSVD		Corte VII Tres vasos-tráquea	
Hallazgos ecográficos patológicos n (%)	Comunicación interventricular	10 (26,3)	TGA	5 (26,3)	Atresia-hipoplasia pulmonar	6 (27,2)	Persistencia VCSI	7 (21,8)
	Canal aurículo-ventricular	6 (15,7)	Truncus	5 (26,3)	TGA	5 (22,7)	ASDA	5 (15,6)
	Insuficiencia tricuspídea	6 (15,7)	Aorta hipoplásica/ Flujo reverso	5 (26,3)	Truncus	5 (22,7)	Truncus	5 (15,6)
	Síndrome de VI hipoplásico	4 (10,5)	Acabalgamiento aórtico (T. de Fallot)	3 (15,7)	Arteria pulmonar dilatada	3 (13,6)	Aorta hipoplásica/ Flujo reverso	4 (12,5)
	Seno coronario dilatado	4 (10,5)	VD doble salida	1 (5,2)	Estenosis/ Insuficiencia pulmonar	1 (4,5)	Arteria pulmonar dilatada	3 (9,3)
	Comunicación interventricular (T. de Fallot)	3 (7,8)			Ausencia arteria pulmonar (DVPAT)	1 (4,5)	Atresia-hipoplasia pulmonar (T. de Fallot)	3 (9,3)
	Anomalía de Ebstein	1 (2,6)			VD doble salida	1 (4,5)	Arco aórtico derecho	2 (6,2)
	Insuficiencia mitral	1 (2,6)					Ductus arterioso aneurismático	2 (6,2)
	Dextrocardia	1 (2,6)					Vena ácigos drenaje anómalo a seno coronario (agenesia VCI)	1 (3,1)
	Dextroposición	1 (2,6)						
	DVPAT	1 (2,6)						
	Total	38	Total	19	Total	22	Total	32
ASDA, arteria subclavia derecha aberrante; DVPAT, drenaje venoso pulmonar anómalo total; T. de Fallot, Tetralogía de Fallot; TGA, transposición de grandes arterias; VCSI, vena cava superior izquierda; VD, ventrículo derecho								

La Figura 61 muestra ejemplos de estas anomalías y de su visualización ecográfica en los cortes descritos.

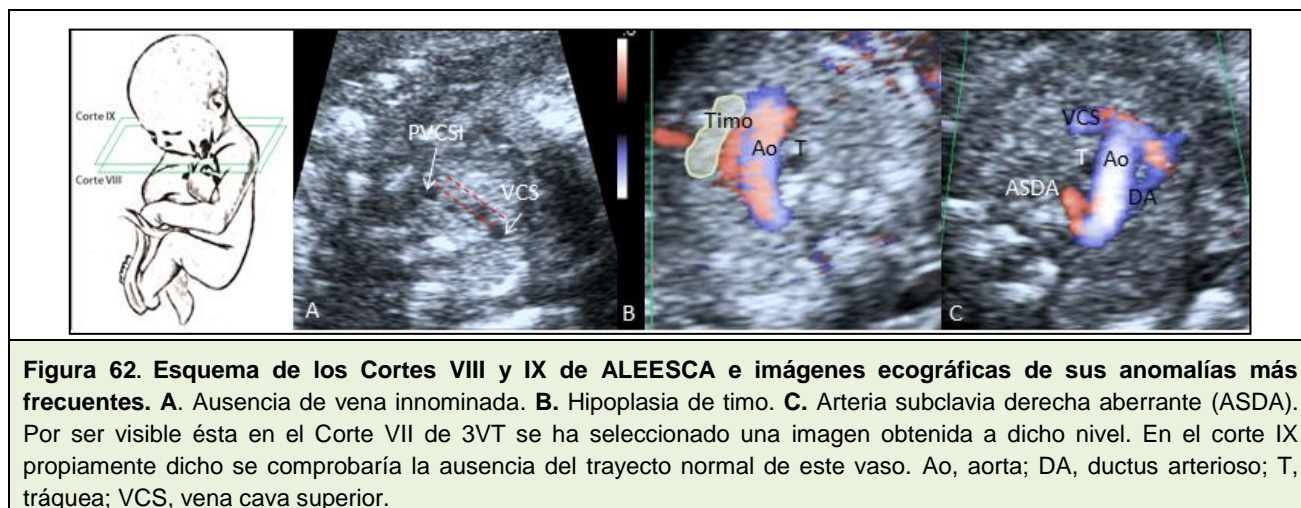


Como en otros cortes, en el caso del Thy-Box o Corte VIII existen también anomalías detectadas con más frecuencia. En este caso, la ausencia de vena innominada secundaria a una PVCSI y la hipoplasia de timo, son las más comunes. Para el Corte IX cabe destacar la imposibilidad de visualización de la arteria subclavia derecha en su posición normal debido a un origen aberrante de la misma, a menudo diagnosticado en el Corte VII (Tabla 31).

Tabla 31. Hallazgos ecográficos patológicos cardiovasculares más frecuentes en los Cortes VIII-IX: Thy-Box y arterias subclavas fetales.

Corte ALEESCA	Corte VIII Thy-Box		Corte IX Arterias subclavas	
Hallazgos ecográficos patológicos n (%)	Ausencia vena innominada	7 (50)	Ausencia arteria subclavia derecha (secundaria a ASDA)	5 (100)
	Agenesia/hipoplasia de timo	6 (42,8)		
	Vena innominada intratímica	1 (7,1)		
	Total	14	Total	5
ASDA, arteria subclavia derecha aberrante				

La Figura 62 muestra ejemplos ecográficos de estas entidades.



5.4.4. Análisis de la relación entre la presencia de un corte afecto y la posibilidad de que otros cortes estén afectados en el estudio de las anomalías cardiovasculares, en la PCP

Se evalúa la posibilidad de inferir la presencia de cortes con resultado patológico a lo largo de la exploración fetal mediante ALEESCA, a partir de la detección de uno o varios cortes anormales a otros niveles. La presencia de una anomalía en una determinada área del sistema cardiovascular puede asociarse a alteraciones en áreas adyacentes o que presentan un desarrollo embrionario relacionado. La Tabla 32 muestra la frecuencia de aparición de otras anomalías en cada uno de los cortes de ALEESCA en nuestra serie, en función del corte que encontramos afecto inicialmente. Se muestran señaladas en rojo aquellas asociaciones que superan el 50%, tal es el caso del corte de cuatro cámaras. Cuando en este corte se detecta una anomalía, la posibilidad de encontrar otros defectos en los Cortes V, VI, y VII se presenta en uno de cada dos fetos. Esta asociación es incluso mayor cuando nos referimos a los cortes de los tractos de salida, de forma que cuando el Corte V (TSVI) presenta alguna anomalía, se asocia a alteraciones del Corte VI y VII que oscilan entre el 84% y 90%. Igualmente, en el Corte VIII del Thy-Box es frecuente que sus anomalías se acompañen de resultados anormales en el

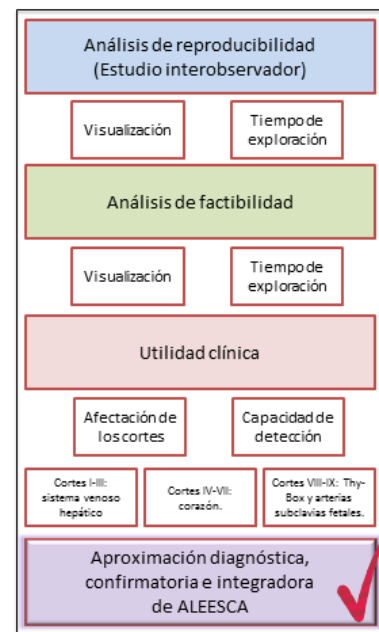
Corte VII de hasta el 72%, ya que el desarrollo del timo está íntimamente ligado al de los grandes vasos.

Tabla 32. Frecuencia de asociación entre un corte afecto y uno o más cortes afectados a otros niveles. Se observan en rojo los valores de frecuencia de asociación que sobrepasan el 50%.

	Cortes afectados								
	Corte I Seno portal	Corte II Ductus venoso	Corte III Venas SH	Corte IV Cuatro cámaras	Corte V TSVI	Corte VI TSVD	Corte VII 3VT	Corte VIII Thy-Box	Corte IX Arterias subclavas
Casos patológicos n	17	5	5	36	19	20	29	11	5
Corte I Seno portal		3 (60%)	3 (60%)	4 (11%)	3 (15,7%)	3 (15%)	4 (13,8%)	2 (18%)	1 (16,7%)
Corte II Ductus venoso	3 (18,8%)		4 (80%)	2 (5,5%)	1 (5,2%)	1 (5%)	1 (3,4%)	2 (18%)	-
Corte III Venas SH	3 (18,8%)	4 (80%)		4 (11%)	1 (5,2%)	2 (10%)	2 (6,8%)	2 (18%)	-
Corte IV Cuatro cámaras	4 (25%)	2 (40%)	4 (80%)		19 (100%)	19 (95%)	21 (72,4%)	6 (54,5%)	2 (33,3%)
Corte V TSVI	3 (18,8%)	1 (20%)	1 (20%)	19 (52,7%)		16 (80%)	17 (58,6%)	5 (45,4%)	2 (33,3%)
Corte VI TSVD	3 (18,8%)	1 (20%)	2 (40%)	19 (52,7%)	16 (84,2%)		17 (58,6%)	4 (36%)	2 (33,3%)
Corte VII 3VT	4 (25%)	1 (20%)	2 (40%)	21 (58,3%)	17 (89,4%)	17 (85%)		8 (72,7%)	5 (100%)
Corte VIII Thy-Box	2 (12,5%)	2 (40%)	2 (40%)	6 (16,6%)	5 (26,3%)	4 (20%)	8 (27,5%)		-
Corte IX Arterias subclavas	1 (6,2%)	-	-	2 (5,5%)	2 (10,4%)	2 (10%)	2 (6,8%)	-	

5.4.5. Estimación de las anomalías cardiovasculares que ALEESCA *diagnostica, confirma y complementa* en comparación con la exploración básica y extendida.

Con el fin de conocer en qué medida ALEESCA es capaz de diagnosticar patología cardiovascular fetal que pasaría desapercibida en la exploración cardíaca convencional y complementar estos diagnósticos, se evalúa, sobre el total de casos patológicos de este trabajo la mejora diagnóstica que el algoritmo puede aportar. La Tabla 33 muestra coloreadas las patologías que es posible detectar mediante la exploración fetal convencional (básica y extendida), la exploración según la sistemática de Yagel⁴⁴ y las que ALEESCA permite detectar complementariamente.



Como se muestra en la tabla, mediante la exploración habitual del corte de cuatro cámaras se diagnostica un gran número del total de defectos cardiovasculares presentes en el estudio. Al incorporar a esta exploración la visualización de los tractos de salida ventriculares (Cortes V y VI de ALEESCA) se incrementa la capacidad diagnóstica en gran medida, alcanzando a diagnosticar el 46% de todas las anomalías presentes en la serie.

La ampliación del área de exploración mediante la evaluación ecográfica según los 5 cortes axiales de Yagel aportaría un incremento de capacidad diagnóstica del 30%, de forma que permitiría detectar en torno al 77% de los casos con patología cardiovascular, no sólo intracardiaca sino también de otras áreas. Sin embargo, alrededor de un 20% de los casos patológicos quedarían fuera del área de exploración o no podrían deducirse de los hallazgos de los cortes previos sin emplear exploraciones adicionales o la metodología de ALEESCA. Estos casos incluyen fundamentalmente la patología vascular intrahepática (agenesia parcial o total de seno portal, PVUD, varices umbilicales), la patología tímica y la ausencia de vena

innominada. En el caso de la ASDA, si bien es posible diagnosticarla en el Corte VII, el Corte IX de ALEESCA permite, de alguna forma, confirmar el hallazgo ya que no seríamos capaces de visualizar el trayecto normal de este vaso.

Tabla 33. Distribución de las anomalías cardiovasculares diagnosticadas y su posibilidad de ser detectadas mediante la exploración básica (amarillo), extendida (naranja), modelo de Yagel (rojo) y mediante el uso de ALEESCA (verde).

Corte ALEESCA	Corte I Seno portal	Corte II Ductus venoso	Corte III Venas suprahepáticas	Corte IV Cuatro cámaras	Corte V TSVI	Corte VI TSVD	Corte VII 3VT	Corte VIII Thy-box	Corte IX Arterias subclavas
Hallazgos ecográficos patológicos	PVUD	Agenesia VCI	Agenesia VCI	CIV	Truncus	Truncus	PVCSI	Ausencia v.innomiada	Ausencia de A. subclavia dcha
	Variz de vena umbilical	Malposición (HDC)	Venas SH elevadas (HDC)	Canal AV	TGA	Atresi-hipoplasia pulmonar / T. de Fallot	ASDA	Agenesia /hipoplasia de timo	
	DVPAT	DV reverso	VCI a la izquierda	Insuficiencia tricuspídea	Aorta hipoplásica/ Flujo reverso	TGA	Truncus		
	Agenesia parcial seno portal	Agenesia DV	Intraonfalocele	Síndrome de VI hipoplásico	Acabalgamiento aórtico/ T. de Fallot	Arteria pulmonar dilatada	Aorta hipoplásica/ Flujo reverso		
	Agenesia VCI	Intraonfalocele		Seno coronario dilatado		Estenosis/ Insuficiencia pulmonar	Arteria pulmonar dilatada		
	Intraonfalocele			Anomalía de Ebstein		Ausencia arteria pulmonar (DVPAT)	Atresia-hipoplasia pulmonar / T. de Fallot		
				Insuficiencia mitral			Arco aórtico derecho		
				Dextrocardia			Ductus arterioso aneurismático		
				Dextroposición			Vena ácigos drenaje a seno coronario (agenesia VCI)		
				DVPAT					
AV, auriculoventricular; CIV, comunicación interventricular; DVPAT, drenaje venoso pulmonar anómalo total; HDC, hernia diafragmática congénita; SH, suprahepáticas; TGA, transposición de grandes arterias; VCI, vena cava inferior									

La Tabla 33 muestra en código de colores los casos patológicos que serían diagnosticados en nuestro estudio en función de la metodología de exploración empleada. La columna amarilla central muestra los casos que habrían sido detectados empleando exclusivamente el corte de cuatro cámaras cardíaco. Como se observa, representan un pequeño número del total de casos con alteraciones cardiovasculares. En color naranja se observan los casos que habrían sido diagnosticados si se empleara la metodología recomendada hasta 2012, es decir, corte de cuatro cámaras y tractos de salida. Si bien, el número de casos patológicos aumenta con respecto al previo, aún quedarían numerosos casos que pasarían desapercibidos al restringir el área de exploración exclusivamente al corazón y las grandes arterias. Si proseguimos en esta evaluación vemos cómo en rojo se muestran los casos que se habrían diagnosticado, además de los anteriores, al utilizarse la sistemática de estudio actualmente recomendada o esquema de los cinco cortes de Yagel. Esta sistemática incluye la mayoría de los casos patológicos, no obstante, aún se escaparían los que afectan a los territorios vasculares más distales. Estos casos, representados en verde, son los que ALEESCA permite diagnosticar de forma adicional. Si bien su número es escaso, su naturaleza resulta de interés ya que se localizan en áreas relevantes como el sistema portal y ductal fetal, el mediastino y sus órganos.

Por este motivo, podemos decir, que la exploración complementaria de las áreas fetales que incorpora ALEESCA permitiría, no sólo añadir valor diagnóstico, al detectar otras anomalías, sino que: a) además sería capaz de confirmar los defectos visibles mediante otras metodologías y b) proporcionar una visión de conjunto (complementar) de los trastornos cardiovasculares de cada caso, especialmente en los que involucran la circulación hepática y el timo.

Estudio de validez de los hallazgos diagnosticados mediante ALEESCA.

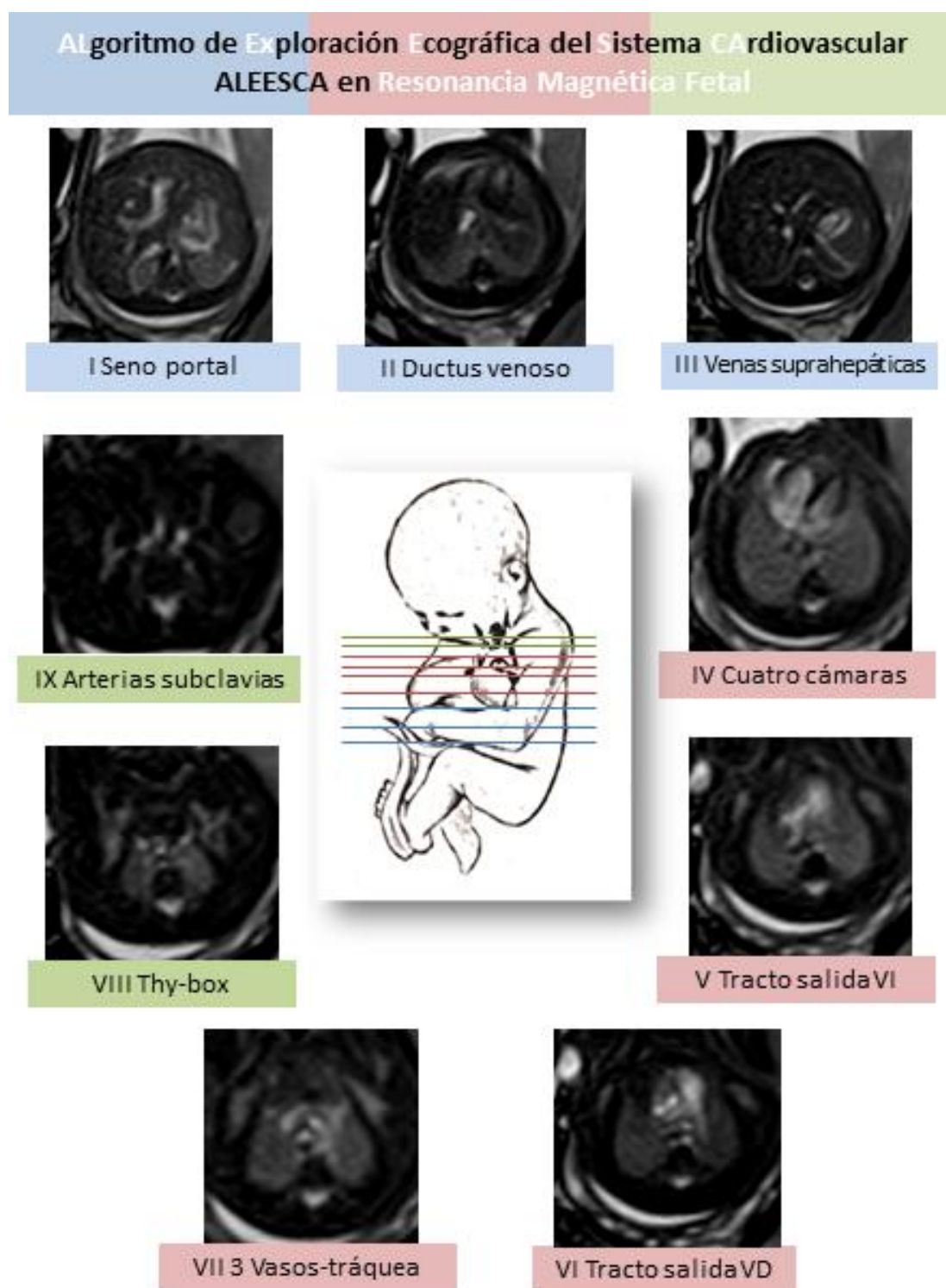
Hemos querido finalizar los resultados de este trabajo con una evaluación de la calidad de los hallazgos que ALEESCA es capaz de aportar. Con ello nos referimos a la fiabilidad de los hallazgos ecográficos patológicos que se han detectado mediante ALEESCA en nuestra población.

En números totales, se han detectado 67 casos de anomalías cardiovasculares (65% remitidas al centro y 35% diagnosticadas mediante ALEESCA en nuestra Unidad), las cuales incluyen 45 casos de cardiopatías y 22 casos de defectos a otros niveles del sistema cardiovascular (hígado, timo, arterias subclavias). Los casos de cardiopatías se sometieron a estudio ecocardiográfico prenatal en nuestro centro con la finalidad de confirmar los hallazgos. En la mayoría de los casos los resultados entre la ecografía prenatal y la ecocardiografía eran concordantes. Destacan sin embargo, algunas discrepancias, sobre todo en los casos de truncus arterioso y atresia pulmonar con comunicación interventricular en los que la concordancia fue menor. A grandes rasgos, la ecocardiografía permitió la mejor caracterización de las lesiones y un estudio en profundidad de la funcionalidad cardíaca.

Lamentablemente, en la mayoría de los casos diagnosticados de patología venosa hepática (PVUD, varices umbilicales) no fue posible realizar una confirmación diagnóstica por otros métodos, especialmente si consideramos que los defectos que se localizan en los vasos que se obliteran tras el nacimiento limitan las pruebas postnatales. Algo similar ocurre para alteraciones mediastínicas como la ASDA, que es técnicamente difícil de explorar mediante ecografía postnatal debido a la interposición del parénquima pulmonar funcionante.

Hemos de destacar en este terreno de la confirmación diagnóstica la utilidad que nos ha proporcionado la resonancia magnética (RM) fetal. El acceso a esta técnica de imagen en periodo prenatal ha permitido que lográsemos una correlación de los cortes de ALEESCA en RM fetal, como puede verse en la Figura 63. Esto persigue la finalidad de facilitar la confirmación de los hallazgos en planos de imagen similares cuando la RM esté indicada.

Figura 63. Esquema del algoritmo ALEESCA en su cortes equivalentes en RM fetal.



6. *DISCUSIÓN*

6. DISCUSIÓN

En esta Memoria, hemos podido demostrar que ALEESCA constituye un algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal **reproducible y factible** en la práctica clínica. Además, ALEESCA permite **diagnosticar, confirmar y complementar** la patología cardiovascular fetal en su conjunto. En las siguientes páginas discutiremos los resultados encontrados y sus implicaciones.

Tal y como hemos visto, resulta primordial entender el desarrollo de todos y cada uno de los órganos y sistemas del ser humano y recordar que se desarrollan de forma integral, es decir, cada órgano-sistema depende del normal desarrollo de los otros para alcanzar su correcta evolución. El *sistema cardiovascular*, durante el desarrollo embrionario y fetal, no es una excepción en estos puntos. Tal y como se explicó en la Introducción, cada una de sus partes, entendidas como el corazón y los sistemas venosos y arteriales, se desarrollan de manera conjunta. Es preciso comprender, que tras la formación del corazón, éste se convierte en la bomba que permite el desarrollo vascular y que determina la morfología de sus propias estructuras internas e, incluso la de los órganos que se relacionan de forma intrínseca con él. Es por tanto de suma importancia, que al acercarnos a estudiar el desarrollo del sistema cardiovascular y para realizar una exploración minuciosa del mismo, seamos conscientes del papel que juega en la formación de otras estructuras. Sólo el conocimiento de la interacción entre las partes y su exploración de forma integral nos permitirá comprender en profundidad las patologías que lo afectan.

Precisamente en el campo del conocimiento sobre el desarrollo embrionario y fetal, la ecografía prenatal ha jugado y juega un papel fundamental. Esta herramienta básica en la práctica clínica, permite acceder al ecosistema intrauterino de forma indirecta y casi inocua así como estudiar, paso a paso, los acontecimientos que se suceden a lo largo de la

gestación. Afortunadamente asistimos en estos tiempos a un progreso técnico asombroso en el campo de la ecografía, que en pocos años ha proporcionado grandes avances en cuanto a calidad de imagen, resolución y aplicabilidad. De la mano de este progreso técnico se han ido perfeccionando diferentes metodologías para la exploración fetal. En el caso del sistema cardiovascular fetal y más concretamente del corazón, hemos asistido a un cambio radical en su metodología de estudio, mediante la incorporación mayoritaria de cortes axiales; desde los cortes más básicos como el corte de cuatro cámaras a la complejidad de la exploración en los 5 cortes axiales de Yagel⁴⁴. A este hecho se añade el valor que ha supuesto la aparición del Doppler color como herramienta de uso común para valorar el flujo sanguíneo²¹.

Debemos señalar a su vez, que tanto el progreso técnico como metodológico se han visto acelerados por la importancia que, en el contexto clínico perinatal, tiene la patología cardiovascular. Como se describió en la Introducción, las CC presentan una elevada incidencia (8-14 casos/1000 recién nacidos vivos) y gran repercusión en datos de morbimortalidad, gasto sanitario y entorno familiar-social⁴.

Sin embargo, creemos que es conveniente precisar que hasta ahora los esfuerzos se han centrado sobre todo en la patología cardíaca. No obstante, si tenemos en cuenta cómo el corazón y sus órganos relacionados se desarrollan conjuntamente en el periodo embrionario, en este trabajo intentamos hacer hincapié en la utilidad de explorar **el corazón como un elemento más que forma parte de un todo: “El sistema cardiovascular”**. De esta forma, creemos que es posible obtener un conocimiento más completo de su anatomía y función, tanto en situaciones de normalidad como en casos patológicos.

Con esta idea como punto de partida hemos planteado la hipótesis de este trabajo, basada en la posibilidad de aplicar una metodología de exploración del sistema cardiovascular fetal en su conjunto mediante ecografía prenatal. Esta nueva metodología, resumida en el

algoritmo **ALEESCA (algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular)** descrito en la Introducción de este trabajo, evalúa la anatomía fetal del sistema cardiovascular mediante el acercamiento a cada una de sus partes, esto es, sistema venoso, corazón y sistema arterial. Nuestra hipótesis principal defiende que **ALEESCA es factible y reproducible en la práctica clínica**, ambos, elementos básicos para su aplicación fuera del ámbito de este estudio. Secundariamente, este trabajo intentará dar respuesta a la segunda hipótesis, que **ALEESCA es capaz, aplicado de forma sistemática, de diagnosticar nueva patología, confirmar la existente o ya diagnosticada con otras metodologías y finalmente, complementar el conocimiento global de la patología proporcionando información integral.**

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

Para llevar a cabo el estudio se realizó el reclutamiento de gestantes desde la Unidad de Diagnóstico Prenatal del HGUGM en el periodo de 6 meses entre marzo y agosto de 2011. En este mismo año 2011, el hospital atendió un total de 6071 partos, 173 de los cuales fueron partos gemelares (2,8%).

Población Control e Interobservador

En comparación con datos generales de la población de gestantes del HGUGM o a nivel nacional, tras el análisis de las variables maternas podemos extraer algunos datos. La edad media materna (34,6 años) no muestra diferencias clínicamente relevantes con media de la población atendida en el paritorio del HGUGM durante dicho periodo (32,8 años). En relación al IMC en nuestras pacientes, el 91% se muestran en la franja de normopeso-sobrepeso, datos que coinciden con los recogidos de población femenina española en 2008 (83%)⁸¹. La mayoría de las pacientes no presentan alteraciones uterinas salvo un pequeño porcentaje (3,3%) afectas de miomas, datos similares a los recogidos en países de nuestro entorno (4,5 a 9,8%)⁸².

En la distribución del tipo de gestación destaca un 17% de gestaciones gemelares, en su mayor parte bicoriales. Las unidades de diagnóstico prenatal de los hospitales terciarios están sometidas a un efecto concentración de la gestación gemelar durante el control del embarazo, sobre todo en periodos de prematuridad. Esto justifica en parte, el elevado porcentaje de gemelos que hemos tenido en nuestra población, además de señalar que la Unidad de Diagnóstico Prenatal es centro de referencia para Cirugía Fetal en los casos de patología en gestaciones monocoriales biamnióticas donde el síndrome de transfusión feto-fetal es el referente.

La distribución en cuanto a sexo fetal fue la esperada, en torno a 1:1.

En cuanto a las variables ecográficas y en concreto a los parámetros que definen la estática fetal, hasta el 92% de los casos presentaban una situación longitudinal, a diferencia de lo que se observa en gestaciones durante el primer trimestre, en las que la inmensa mayoría se sitúan de forma transversa. En cuanto a la presentación, cerca de la mitad de los casos fueron presentaciones no-cefálicas, lo que nuevamente contrasta con los datos obtenidos intraparto, en los que únicamente el 3-5% de los fetos están en estas presentaciones⁸³. Estas diferencias entre los distintos periodos se deben fundamentalmente a razones de capacidad de movilidad fetal, que es muy amplia en el segundo trimestre. Esta variabilidad se pone de manifiesto nuevamente en la posición: en el 85% de las gestantes intraparto, la posición suele ser dorso-transverso a diferencia de hasta el 50% en las 20 semanas, si bien es cierto que en la propia exploración la posición puede variar.

Como era de esperar en la Población Control, en cuanto a las variables perinatales, los datos relativos a las gestaciones únicas muestran una media de parto a término, en su mayoría vía vaginal (82,4%) con buenos resultados perinatales en cuanto a peso del recién nacido y puntuación de Apgar. Al comparar las gestaciones únicas con gemelares encontramos diferencias significativas, ya que, el parto gemelar se produjo por término medio 2 semanas antes con hasta un 55% de partos mediante cesárea. Igualmente, el peso medio de los recién nacidos gemelares fue inferior a las gestaciones únicas.

Tras estudiar las variables maternas, ecográficas y perinatales en el grupo piloto para el análisis interobservador, no encontramos diferencias significativas en relación a la población control.

6.2. ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD DE ALEESCA

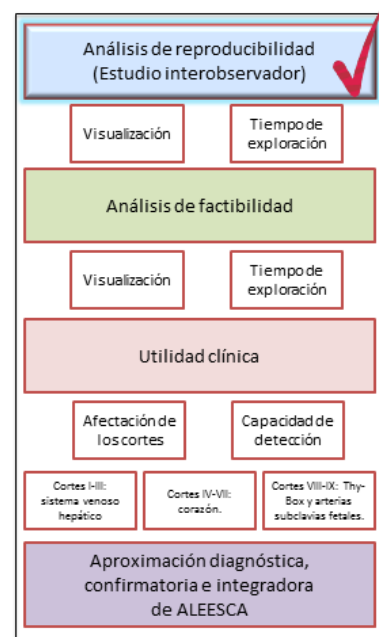
6.2.1. Evaluación de la concordancia interobservador para visualización y tiempo de exploración

Porcentaje de visualización y de uso de técnicas complementarias de todos y cada uno de los cortes que componen ALEESCA

En cuanto al análisis de reproducibilidad de ALEESCA el índice Kappa de visualización interobservador es superior a 0,8 (concordancia muy buena) o bien un porcentaje de acuerdo superior al 96,6% en todos los Cortes, exceptuando el Corte VIII o

del Thy-box, que presenta un índice *Kappa* de 0,52 (concordancia moderada) (Tabla 7).

Esta discrepancia puede explicarse por varios motivos, entre otros los mismos que ocasionan la variabilidad del porcentaje de visualización tímica descrito en la literatura (entre el 66 y 98%), en el que influye, por ejemplo, la posición fetal o la diferenciación de la interfase tímica con el resto de los tejidos adyacentes (pulmón). Aparte de estas consideraciones, el Corte del Thy-box, a diferencia de otros cortes axiales ya estandarizados, es un corte de reciente incorporación que precisa de una mayor curva de aprendizaje y tiempo de exploración. En este caso, uno de los operadores ya contaba con más experiencia en su adquisición y globalmente en el estudio del timo, lo que en parte puede explicar las discrepancias entre ambos. Por otro lado, la visualización correcta de los límites de la caja (box), es decir, las arterias mamarias internas, los grandes vasos y el esternón requiere la aplicación de Doppler (Tabla 12) ⁵⁸, lo que varía de forma sustancial con la angulación del haz ultrasónico y la posición fetal. Para apoyar más aún este punto, tal como hemos visto en los resultados de la Tabla 15, y que explicaremos en detalle más adelante, la posición dorso anterior asocia menor porcentaje de visualización, lo que junto a la necesidad de Doppler y de mayor curva de aprendizaje puede haber influido en nuestros



resultados. Más datos acerca el Corte del Thy-Box pueden ser obtenidos en el análisis pormenorizado de las medidas tímicas del Thy-box, así como en un estudio de concordancia interobservador para dichas medidas (Tabla 8) que se discute más adelante en esta Memoria.

A su vez, dentro del análisis interobservador, la Tabla 7 resume los datos de concordancia en la aplicación de técnicas complementarias, el índice *Kappa* supera el 0,7-0,8 en todos los casos, por lo tanto con una alta concordancia, si bien es cierto que las pequeñas discrepancias podrían estar relacionadas con la curva de aprendizaje y capacidad de visualización diferencial entre ambos observadores. Estas diferencias se ponen de manifiesto tanto en el porcentaje de visualización como en el uso de técnicas complementarias. Más adelante, se hará mención a qué cortes precisan aplicar estas técnicas complementarias de forma habitual.

Tiempo de exploración

Finalmente, en cuanto al tiempo de exploración entre los observadores, existen diferencias estadísticamente significativas con una media diferencial de 1,5 minutos (IC 95% 0,7-2,1) ($p < 0,05$). Sin embargo, fuera del ámbito estadístico, consideramos que, desde el punto de vista práctico, esta diferencia no supone una desventaja en su aplicación ya que incluso en el caso del explorador más inexperto, la exploración mediante ALEESCA se completa en 6 ± 2 minutos de media frente $4,8 \pm 1,4$ minutos del observador con mayor experiencia.

6.2.2. Concordancia interobservador en las medidas de los diámetros del Thy-Box

Nuestro grupo ha trabajado previamente en el estudio del timo fetal estableciendo valores poblacionales de las medidas del timo y estudiando la relación de la hipoplasia tímica con fenómenos patológicos durante el embarazo^{51-53, 57}. Por este motivo, resultaba de especial

interés evaluar el corte del Thy-Box en el estudio ecográfico prenatal del timo y la concordancia interobservador en las medidas de sus diámetros: diámetro anteroposterior y transverso. La medición de los diferentes diámetros en ambos observadores únicamente se pudo obtener en un 35% de los casos, lo que refleja la dificultad en la adquisición de este corte. Sin embargo, los resultados de reproducibilidad arrojan una concordancia moderada para el diámetro anteroposterior (CCI 0,42) y muy buena (CCI 0,82) para el diámetro transverso (Tablas 8 y 9) (Gráfico 3).

Para explicar estas cifras debemos señalar que la delimitación del diámetro transverso del Thy-Box es reproducible ya que sus límites están formados por ambas arterias mamarias internas, cuyo trayecto resalta tras la aplicación de Doppler color. Además, a diferencia de lo que ocurre con el diámetro transverso, el diámetro anteroposterior es más variable puesto que, pequeñas modificaciones en el ángulo de insonación se traducen en cambios del diámetro tímico anteroposterior en mayor medida que del diámetro transverso. A pesar de ello, la media de las diferencias entre los dos observadores para ambos diámetros no alcanza el milímetro y no varía sustancialmente con el tamaño tímico.

6.3. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD DE ALEESCA (POBLACIÓN CONTROL)

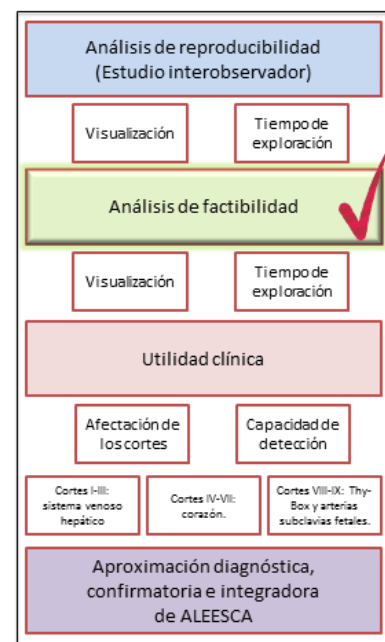
Previamente ya se han analizado y discutido las características clínicas materno-fetales y perinatales de la Población Control.

6.3.1. Porcentaje de visualización de los cortes que componen ALEESCA y uso de técnicas complementarias

En la aplicación práctica del algoritmo ALEESCA, nuestro estudio muestra una capacidad de visualización entre el 98,4-100% en todos los cortes con la excepción del Corte VIII o del Thy-box que muestra la menor visualización (88,7%). En general, la visualización media de los cortes fue del 95,9% lo que hemos considerado óptimo si lo que se pretende es describir la anatomía

de un sistema tan relevante como el cardiovascular. Su aplicación se lleva a cabo en un área fetal que podríamos considerar un cilindro, cuya longitud media es de 32 mm (± 2 mm) según los resultados estudiados por nuestro grupo en 30 gestaciones de 20 semanas (trabajo pendiente de publicación)⁸⁴. Sobre todos y cada uno de los cortes que configuran ALEESCA vamos a discutir a continuación nuestros resultados en cuanto a visualización y las características de otros trabajos en la literatura presente.

Si hay algo que distingue a ALEESCA del resto de algoritmos ecográficos es que incorpora de forma específica hasta 5 cortes, con una visión renovada de los mismos. En concreto, Yagel *et al.*⁴⁴ en su trabajo, evalúa mediante el primer corte la visualización de la aorta, la VCI y el situs visceral, pero ALEESCA subdivide el corte I de Yagel dándole una visión renovada, diferenciando los vasos que entran al hígado: seno portal, DV y vasos que salen del hígado: venas suprahepáticas, y que suponen los Cortes I-III, respectivamente.



6.3.1.1. Corte I de ALEESCA o corte del seno portal

Con respecto al corte del seno portal no se han publicado trabajos que analicen su frecuencia de obtención ni la dificultad de la misma. Es por ello que nos centraremos en comparar datos que sí existen en la literatura, tales como la morfología ecográfica de esta estructura vascular. La distribución de los distintos tipos morfológicos se analizará con detalle más adelante en este Memoria.

6.3.1.2. Corte II o corte del ductus venoso y Corte III o corte de las venas suprahepáticas

No se han descrito en la literatura las frecuencias de visualización del DV aunque sí se han realizado estudios que se refieren a la obtención de las ondas de velocidad Doppler en el DV³⁶. No obstante, no ha sido la finalidad de nuestro trabajo determinar estas ondas por lo que no podemos establecer comparaciones en este sentido.

De la misma forma que ocurre para el DV, hasta ahora no hay trabajos que recojan datos sobre la visualización ecográfica de las venas suprahepáticas fetales.

6.3.1.3. Corte IV-VII de ALEESCA

Tal y como se ha explicado en varias ocasiones, el algoritmo de exploración ALEESCA incorpora 4 cortes que habitualmente se encuentran formando parte de las metodologías de exploración cardíacas convencionales. Estos cortes incluyen el corte de cuatro cámaras (Corte IV de ALEESCA), los dos cortes de los tractos de salida ventriculares izquierdo (Corte V) y derecho (Corte VI) y el Corte de 3VT (Corte VII). Éste último es de incorporación más reciente dentro del estudio ecocardiográfico fetal^{21, 44}.

Son escasos en la literatura los estudios que hacen referencia a la capacidad de obtención o visualización de estos cortes, y la mayoría se centran en su utilidad diagnóstica.

Con respecto al corte de cuatro cámaras, la mayoría de autores describen un porcentaje de visualización superior al 90% en segundo trimestre. Tal es el caso de Catanzarite *et al.*⁸⁵ que describe un 91% de visualización o de Vergani *et al.*⁸⁶ que logra un 95%. En esta Memoria esta visualización alcanza el 99,5% (Tabla 12).

Otros estudios hacen referencia a la capacidad de visualización conjunta del corte de cuatro cámaras y los tractos de salida ventriculares. El mismo estudio de Catanzarite *et al.*⁸⁵ describe una visualización del 83% para el tracto de salida izquierdo y del 86% para el derecho en gestaciones de segundo trimestre durante la ecografía morfológica. Otros autores como Schwarzler *et al.*⁸⁷ mencionan un 96% de visualización del corte de cuatro cámaras y los tractos de salida. En nuestro caso la visualización fue igualmente del 99,5% (Tabla 12). Una posible explicación para nuestras cifras reside en la mejora tecnológica de los últimos años y en que nuestro trabajo se centra en el sistema cardiovascular exclusivamente y no en la ecografía morfológica completa.

Si nos centramos en la frecuencia de visualización del corte de tres vasos-tráquea, desafortunadamente, no encontramos en la literatura referencias a su capacidad de obtención, siendo por tanto en este sentido esta Memoria la primera que aporta información al respecto, con un 99,5% de visualización en segundo trimestre (Tabla 12).

6.3.1.4. Corte VIII o corte del Thy-box

El Corte VIII permite la visualización del timo fetal en la llamada caja del timo o Thy-box⁵⁸. Desde la descripción del corte de Thy-Box en 2011⁵⁸, no se han publicado hasta ahora series que hagan referencia a su frecuencia de visualización durante el embarazo. Los resultados de esta Memoria ponen de manifiesto que el Thy-Box es visualizable en un 88,7% de los casos (Tabla 12). En concreto, para la visualización del corte del Thy-Box, nuestro equipo había presentado en 2011 en el X World Congress in Fetal Medicine

celebrado en Malta⁸⁸, una comunicación en la que analizaba la relación del tamaño tímico en base a la edad gestacional (entre 14 y 28 semanas), donde se alcanzaba hasta un 76,7% de visualización (125/163). En esta Memoria, el porcentaje de visualización es ligeramente superior (88,7%), alcanzando una significación del 0,54, si bien hay que explicar que se realiza en gestaciones de 19-22 semanas.

El timo fetal ha acaparado un interés científico creciente en los últimos años por el que se han descrito diversas metodologías para poder medirlo. La Tabla 34 describe tanto las medidas tímicas obtenidas por ecografía, como el porcentaje de visualización del timo en los trabajos publicados hasta el momento actual. Estos porcentajes de visualización son similares a los obtenidos en esta Memoria (Tabla 34). Es posible que la necesidad de emplear Doppler color para delimitar las arterias mamarias internas suponga una limitación a la hora de visualizar los límites exactos del timo fetal con respecto a otras metodologías que logran mayores frecuencias. Más adelante en esta discusión se va a insistir en el análisis pormenorizado de las medidas tímicas.

Tabla 34. Resumen de los trabajos publicados en relación a la visualización del timo fetal a lo largo de la gestación.

Autor	Edad gestacional	Visualización	Metodología
Felker <i>et al.</i> 1989 ⁴⁷	14-40	74%	Diámetro anteroposterior
Cho <i>et al.</i> 2007 ⁴⁹	19-38	94%	Diámetro transversal
De León-Luis <i>et al.</i> 2009 ⁵¹	24-37	-	Diámetro transversal y perímetro
Gámez <i>et al.</i> 2010 ⁵³	19-38	97,2%	Diámetro transversal y perímetro
Musilova <i>et al.</i> ⁸⁹ 2010 ⁸⁹	19-38	92%	Diámetro transversal
Gámez <i>et al.</i> 2011 ⁸⁸	14-28	76,7%	Thy-Box
ALEESCA	19-22	88,7%	Thy-Box

Corte VIII- Visualización de la vena innominada

Hay que destacar, que a nivel del Corte VIII es posible la visualización de la vena innominada. Esta vena forma, junto con los grandes vasos, el límite posterior del Thy-Box. Su ausencia se ha correlacionado con la PVCSI. Recientemente, la importancia de visualización de esta vena se ha puesto de manifiesto en un estudio pormenorizado de las características de la misma en cuanto a tamaño y tipos morfológicos⁹⁰.

6.3.1.5. Corte IX o corte de las arterias subclavias

En esta Memoria hemos querido determinar la frecuencia de visualización del curso de las arterias subclavias fetales, con especial mención a la arteria subclavia derecha por su utilidad como marcador de trisomía 21 y de defectos cardíacos^{60, 91-96}. En nuestra población PC la visualización de este vaso alcanzó el 98,4% (Tabla 12). Como se muestra en la Tabla 35, otros autores han descrito también la frecuencia de visualización de la arteria subclavia derecha en el segundo trimestre. Tanto en nuestro trabajo como en los descritos, la frecuencia de visualización de este vaso es elevada. Sobre este punto, queremos hacer mención a que, recientemente, a nivel del Corte IX (arterias subclavias) nuestro grupo ha publicado una frecuencia de visualización de la arteria subclavia derecha del 98% en el plano transversal en 8781 gestaciones durante la segunda mitad del embarazo. Conjuntamente en este trabajo se han descrito un total de 65 casos de arteria subclavia derecha aberrante (pendiente de publicación).

Tabla 35. Frecuencia de visualización ecográfica de la arteria subclavia derecha en segundo trimestre.

Autor	N	Edad gestacional (semanas)	Frecuencia (%)
Chaoui <i>et al.</i> 2005 ⁹⁷	908	15-34	99,7
Borenstein <i>et al.</i> 2010 ⁹²	2670	16-23+6	95
Rembouskos <i>et al.</i> 2012 ⁹⁸	6219	2º trimestre	98
ALEESCA	194	19-22	98,4

Uso de técnicas complementarias para la visualización de ALEESCA

El uso de técnicas complementarias como el Doppler color y los cortes longitudinales se ha encontrado con más frecuencia en los cortes más caudales (del I al III hasta en el 88,5%) y craneales del algoritmo (del VIII-IX hasta en el 98,4%) coincidiendo con las áreas de exploración incorporadas al estudio ecocardiográfico convencional (Tabla 13). Esta diferencia podría explicarse por dos motivos fundamentales. Por un lado, las áreas de exploración que incluyen (sistema vascular hepático, timo y arterias subclavias) evalúan vasos de menor calibre que el corazón y las grandes arterias; por otro lado, es posible que la nueva incorporación de estos cortes a los habituales precise de una curva de aprendizaje en la que el explorador recurre a técnicas adicionales que le permitan visualizar las estructuras con las que no está familiarizado. En general, el uso del Doppler color es mayoritario en la mayoría de los cortes por encima del uso de los cortes longitudinales ya que su aplicación es más sencilla, se realiza sobre un el mismo corte axial de base y en ocasiones casi imprescindible para lograr la visualización (DV, Thy-Box) (Tabla 13).

Finalmente, tras la aplicación del ALEESCA, no sólo la visualización individual de cada corte fue elevada sino que la capacidad de obtener entre 8 y 9 cortes del algoritmo alcanzó el 98% de los casos (Tabla 14), lo que sugiere su factibilidad en la práctica clínica habitual.

6.3.2. Tiempo de exploración de ALEESCA

Con respecto al tiempo de exploración para la aplicación de ALEESCA, tres cuartas partes de las exploraciones pudieron realizarse en un tiempo igual o inferior a 5 minutos y la mayoría (92,5%) en un tiempo igual o inferior a 10 minutos (Gráfico 4), si bien hay que aclarar que en este punto, las diferencias son significativas, si comparamos con exploradores menos expertos que requieren por media hasta dos minutos más (ver apartado reproducibilidad).

Consideraciones especiales en cuanto a la factibilidad de ALEESCA

Para analizar más en detalle la factibilidad de ALEESCA en la práctica clínica, en primer lugar hemos recogido los diversos trabajos publicados en la literatura que hacen referencia a la aplicación de un algoritmo para el estudio cardiovascular fetal (Tabla 36).

- En cuanto a la visualización, la mayoría de los trabajos alcanzan cifras por encima del 90%, siendo nuestro trabajo el que presenta mayor porcentaje de visualización, salvo para el corte del Thy-Box.
- En cuanto al tiempo de exploración, únicamente están disponibles los datos de Achiron *et al.*⁴², que en el año 1992 consigue una media de 15 minutos. A pesar de las diferencias metodológicas entre dichos algoritmos de exploración, queremos pensar que en la actualidad tanto los equipos, la sistemática y el conocimiento de la anatomía fetal han sido los principales responsables de la disminución de los tiempos de exploración.

Tabla 36. Comparativa de las características de la aplicación clínica de los estudios ecocardiográficos.

Autor	Protocolo de estudio	Visualización	Tiempo de exploración
Achiron et al. 1992⁴²	Cuatro cámaras Eje de cavas Venas pulmonares TSVI eje largo TSVD eje corto Arteria pulmonar	90%	15 minutos
DeVore et al. 1993⁹⁹	Cuatro cámaras TSVI TSVD	90,7%	NC
Catanzarite et al. 2005⁸⁵	Cuatro cámaras TSVI TSVD Arco aórtico y ductal	84%	NC
ALEESCA 2013	Cortes I-IX	81,5%	5,6 ± 4,2 minutos
NC, no consta			

Para hacernos una idea de la aplicabilidad de ALEESCA en cuanto al tiempo de exploración debemos considerar lo siguiente:

<ul style="list-style-type: none"> En múltiples centros la asignación de unos 20 minutos para la realización de la ecografía del 2º trimestre de embarazo es la práctica habitual
<ul style="list-style-type: none"> ALEESCA permite evaluar el sistema cardiovascular en su conjunto y adicionalmente, las estructuras anatómicas abdominales y torácicas que lo rodean, en una media de 5,6 minutos en condiciones de normalidad, por lo que restarían otros 10-15 minutos para la evaluación ecográfica completa del feto y sus anejos. De esta forma, podría considerarse la incorporación de ALEESCA al protocolo de estudio ecográfico fetal sin prolongar en exceso el tiempo de exploración.
<ul style="list-style-type: none"> Si consideramos que es posible poner en práctica el algoritmo prescindiendo de la realización de las medidas de los diámetros tímicos, probablemente se reduciría aún más el tiempo medio necesario para llevarlo a cabo. De esta forma, se reservaría la medición del Thy-Box exclusivamente para los casos con sospecha de hipoplasia tímica, ya que es este corte y la determinación de las medidas del timo el que mayor tiempo consume y más dificultad entraña.

6.3.3. Análisis de la relación de los factores maternos, relacionados con la gestación y ecográficos con el porcentaje de visualización y el tiempo de exploración

A pesar de los óptimos resultados en cuanto al porcentaje de visualización de cada corte (del 88 al 100% dependiendo del corte) analizando las variables maternas, variables relacionadas con la gestación o con la propia exploración ecográfica hemos querido conocer cuáles influyen en la no visualización de los cortes de ALEESCA.

De entre todas las variables estudiadas en el grupo de PC, sólo la posición fetal y más concretamente la “*dorso anterior*” (que se dio hasta en 18% de los casos) se ha relacionado de forma significativa con la no visualización ($p < 0,001$). En los casos de posición *dorso anterior* la posibilidad de no visualización se incrementa hasta tres veces más ($p < 0,001$) (Tabla 15). Desde un punto de vista práctico, la posición “*dorso anterior*” fetal interpone la columna entre el haz ecográfico y las estructuras anatómicas diana de la exploración generando una sombra acústica que deteriora la calidad de la imagen y explica el incremento de casos con visualización incompleta. Por otra parte, en cuanto al tiempo de exploración encontramos que en los casos de no visualización el tiempo de exploración fue a su vez mayor (6,4 minutos vs 5,4 minutos) a pesar de no haber sido estadísticamente significativa esta diferencia ($p > 0,05$) (Tabla 15). Sin embargo, en el análisis multivariado de los factores relacionados con de visualización-no visualización, en cuanto al tiempo de exploración (media 5,6 minutos) se observa que la posición “*dorso anterior*” fetal se relaciona de forma directa con 2,14 veces mayor tiempo de exploración ($p = 0,03$) (Tabla 16). Ha sido difícil encontrar otros estudios que subrayen la implicación de las variables materno-ecográficas y fetales en el porcentaje y tiempo de visualización en los estudios ecográficos de la morfología fetal. Schwärzler *et al.* y DeVore *et al.* encuentran una relación directamente proporcional entre la visualización y la edad gestacional, variable que en nuestro caso no resultó ser significativa^{87, 99}. Concretamente, para Schwärzler *et al.* se

obtuvieron peores resultados en la ecografía del segundo trimestre en gestaciones entre 18-18+6 semanas frente a los grupos entre las 20-20+6 y 22-22+6 semanas⁸⁷. Para este autor, estas limitaciones no residían exclusivamente en el tamaño fetal, sino que también derivaban de la estática del feto, con mayor incidencia de presentaciones no cefálicas a menor edad gestacional. No obstante, en este estudio, no se demostraron diferencias significativas en la sensibilidad de la prueba dependientes del hábito materno, la presencia de miomas uterinos o los movimientos fetales^{87, 99}.

Igualmente, DeVore *et al.* en la evaluación de los grandes vasos, observa que estos se veían especialmente limitados por la edad gestacional (18% de no visualización en menores de 20 semanas versus 3-4% en mayores de 20 semanas), y a su vez encontraron diferencias significativas en relación al espesor del tejido adiposo materno y la cirugía abdominal previa (ambas relacionadas de forma inversa)^{87, 99}.

6.3.4. Análisis descriptivo de la distribución porcentual de la morfología del seno portal y las medidas del Thy-box

En total existen 3 subtipos morfológicos de senos portales descritos sobre especímenes por Czubalski *et al.*⁴⁰ en el año 2000. Posteriormente Kivilevitch *et al.*³⁹ corroboraron esta distribución en el estudio ecográfico fetal (Figura 64). La Tabla 37 describe los porcentajes de los subtipos de seno portal de estos autores junto con los obtenidos en esta Memoria. Encontramos diferencias estadísticamente significativas, sobre todo en que ALEESCA se realiza alrededor de las 20 semanas y que observa un mayor porcentaje de senos portales tipo T (80,1%) y menor de senos tipo X (3,7%) (Tabla 17).

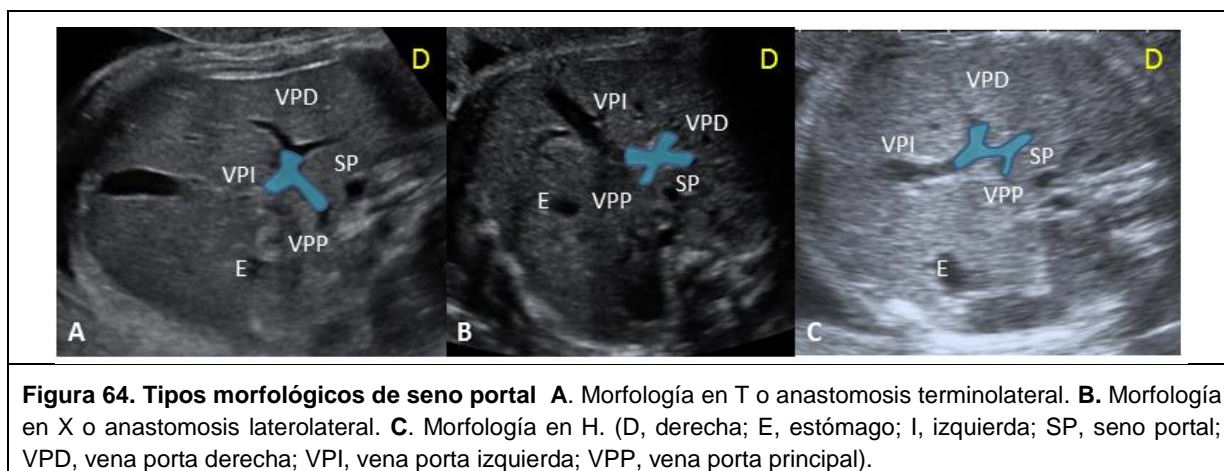


Tabla 37. Distribución de los tres tipos morfológicos de seno portal según los trabajos publicados.

Autor	N	EG	T	H	X
Czubalski <i>et al.</i>⁴⁰	27	-	18 (66,7%) [47,8-81,3%]	4 (14,8%) [5,9-32,4%]	5 (18,5%) [8,1-36,7%]
Kivilevitch <i>et al.</i>³⁹	208	14-36	139 (67,3%) [60,1-72,8%]	26 (12,5%) [8,6-17,6%]	21 (10,2%) [6,7-14,9%]
ALEESCA	184	19-22	109 (80,1%) [72,6-86%]	22 (16,2%) [10,9-23,2%]	5 (3,7%) [1,6-8,3%]
EG, edad gestacional en semanas. [IC al 95%]					

Tal y como se ha señalado, esta diferencia podría explicarse por las características de los estudios así como el ángulo de visualización de la entrada de la VPP en el seno. El tipo T muestra un amplio ángulo de inserción y distancia entre la VPP y el origen de la rama posterior de la vena porta derecha (VPD). Desde una unión vertical en T entre la VPP y el seno portal, distante del origen de la rama posterior de la VPD, hasta un ángulo más agudo a menor distancia y con un aspecto similar a una X (Figura 64) ³⁹.

La importancia de estos tipos morfológicos reside en dos elementos clave: 1) el conocimiento de la anatomía normal y de sus variantes facilita la identificación ecográfica de sus anomalías, como los casos de agenesia parcial o total del seno portal; y 2) la diferente morfología vascular de la circulación portal puede tener repercusión en la hemodinámica intrahepática y en el patrón de crecimiento fetal^{100, 101}. Así por ejemplo, los tipos en H presentan una irrigación de los segmentos hepáticos derechos posteriores a expensas fundamentalmente de la sangre poco oxigenada de la VPP, a diferencia de lo que ocurre en las formas T³⁹.

6.3.5. Análisis descriptivo de las medidas tímicas fetales obtenidas por ecografía a nivel del Corte VIII: Thy-Box de ALEESCA

En esta Memoria se han descrito las medias de los diámetros tímicos anteroposterior y transversal del Thy-box entre las 19-22 semanas de gestación ($20 \pm 0,6$ semanas) siendo en 5,1 mm y 10,5 mm respectivamente (Tabla 19). Para ambos diámetros, existe un incremento discreto en función de la edad gestacional entre las 19 y las 22 semanas de gestación (Gráfico 5). Estos resultados son semejantes a los descritos previamente por nuestro grupo en una comunicación en el X World Congress in Fetal Medicine celebrado en Malta en 2011⁸⁸. En esta comunicación, la edad gestacional presentó una relación lineal con ambas

medidas y se dieron a conocer las fórmulas, descritas a continuación, que predicen la media del diámetro anteroposterior y transverso en función de la edad gestacional:

Diametro Anteroposterior del Thy-Box = $0.290 \times \text{Edad gestacional (sem)} - 0.970$; R2 value of 0.23 (p 0.001)

Diametro Transverso del Thy-Box = $0.776 \times \text{Edad gestacional (sem)} - 5.315$; R2 value of 0.61 (p 0.001)

Si tenemos en cuenta estas fórmulas, nuestras medias para ambos diámetros tímicos en esta Memoria no difieren significativamente de las recogidas en la mencionada comunicación.

Como hemos comentado, únicamente nuestro grupo ha descrito previamente los valores de referencia de los diámetros del Thy-Box, pero en comparación con otras metodologías, hemos observado que los límites laterales del Thy-Box no reflejan con exactitud el diámetro transverso del timo, sobre todo a mayor edad gestacional debido a que las arterias mamarias discurren a través del tejido tímico en constante crecimiento (Figura 65).

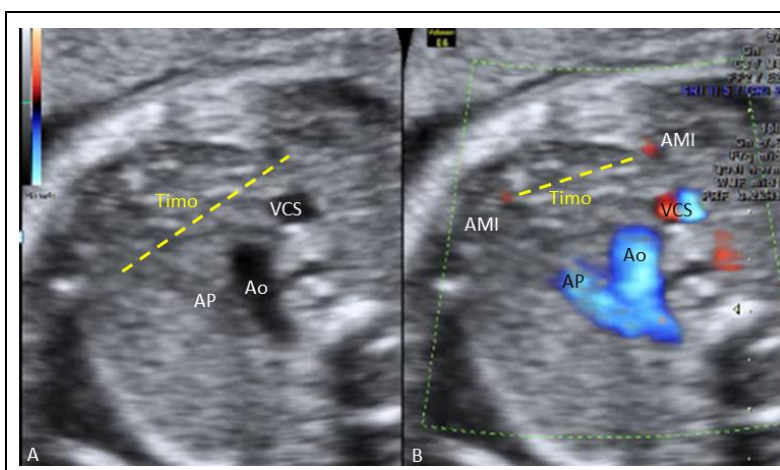


Figura 65. Estimación del diámetro transverso del timo. A. Mediante interfase timo-pulmón. **B.** Mediante Thy-Box (arterias mamarias internas). Sobre la misma imagen se observa cómo los límites de ambos diámetros difieren entre sí, siendo menor el del Thy-Box. AMI, arterias mamarias internas; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; VSC, vena cava superior.

6.4. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD EN LA POBLACIÓN DE AMPLIACIÓN POR EDAD GESTACIONAL

Los resultados obtenidos en esta Memoria describen a su vez, que ALEESCA es reproducible y factible en fetos de 19 a 22 semanas de gestación. Tal y como se ha comentado en el apartado de resultados, se ha realizado un análisis de la factibilidad de ALEESCA en gestaciones de otras edades gestacionales, sobre todo después de encontrar en la literatura que diversos autores describían porcentajes de visualización en la exploración morfológica y cardíaca inversamente relacionados con la edad gestacional en el segundo trimestre ^{87, 99}. Se han asumido por una parte un sesgo de selección en estos pacientes, dado que han sido reclutados en un periodo posterior al periodo de reclutamiento de nuestra Población Control, lo que pudo haber favorecido a un mayor porcentaje de visualización, tras el aprendizaje de la técnica y que además no fueron reclutados ni consecutiva ni sistemáticamente como la Población Control.

6.4.1. Descripción de la población

Para este cometido se establecieron los dos grupos descritos de pacientes: *menores de 19 semanas* y *mayores de 22 semanas*. La media de edad gestacional en estos dos grupos fue de 16 y 25 semanas, respectivamente. Analizando sus características en cuanto a variables maternas, ecográficas y perinatales no existen diferencias relevantes a excepción de las que atañen a la estática fetal (Tablas 20, 21 y 22).

6.4.2. Análisis descriptivo de la visualización de ALEESCA y tiempo de exploración empleado en los grupos de ampliación de edad gestacional

Análisis descriptivo de porcentaje de visualización de todos y cada uno de los Cortes que componen ALEESCA y del uso de técnicas complementarias

En relación a la frecuencia de visualización de los cortes de ALEESCA en los grupos *menor de 19 semanas* y *mayor de 22 semanas* es elevada y próxima al 99%, de forma similar al grupo control de PC (Tabla 23). La excepción a esta elevada frecuencia la presenta nuevamente el corte VIII o Thy-Box que se obtiene en el 88,7% de los casos entre las 19-22 semanas, el 71% en *menores de 19 semanas* y del 81,7% en *mayores de 22 semanas*. Tal y como dijimos anteriormente, estas diferencias podrían atribuirse a la variabilidad de la estática fetal en función de la edad gestacional (diferencias en situación y presentación fetales) y/o a las limitaciones secundarias a una elevada movilidad fetal en periodos gestacionales precoces o a una mayor osificación que acarrea mayor sombra acústica en edades gestacionales avanzadas.

En relación al empleo de técnicas complementarias, especialmente el Doppler color, fue habitual en el grupo *por debajo de las 19 semanas*, especialmente para los cortes de nueva incorporación (I-III y VIII-IX) (Tabla 24).

Las razones que justifican estas diferencias son similares a las descritas previamente para la Población Control, con el agravante de que la menor edad gestacional puede contribuir a aumentar su necesidad de uso. Por el contrario, en el grupo *por encima de 22 semanas* la necesidad de emplear estas técnicas se redujo en todos los cortes con respecto al grupo control (Tabla 24).

Tiempo de exploración

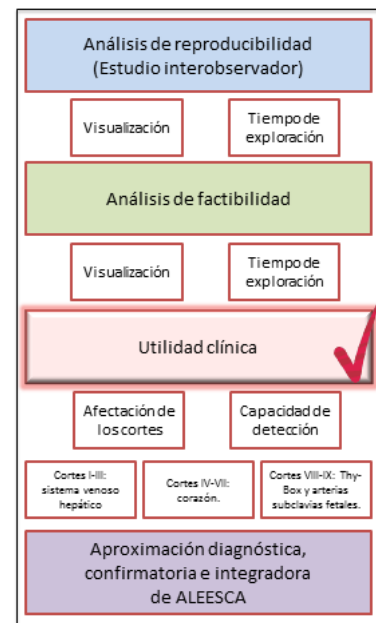
En lo relativo al tiempo de exploración, la media del tiempo empleado en el grupo de gestaciones *menores de 19 semanas* y *mayores de 22 semanas* no difiere en gran medida de la necesaria en la población PC, por lo que deducimos que la aplicación del algoritmo es igualmente factible en estos grupos de diferente edad gestacional. Igual que en el grupo control, el 95% de las exploraciones se realizaron en un tiempo igual o inferior a 10 minutos (Gráfico 6).

Tal y como se ha señalado, asumiendo los sesgos de este apartado, podríamos decir que la aplicación de ALEESCA es trasladable a gestaciones fuera del periodo de la ecografía morfológica, sin perder capacidad de visualización y sin que el tiempo necesario para la exploración se vea significativamente aumentado. Esto permitiría emplear ALEESCA como metodología de exploración ecográfica cardiovascular fetal desde etapas tan tempranas como las 14 semanas hasta el término del embarazo. Estos resultados, podrían motivar la generación de hipótesis de futuros estudios en estas o en otras edades gestacionales, en concreto para la realización de un estudio morfológico cardiovascular precoz (13-16 semanas). Actualmente, la posibilidad de realizar un cribado de patología cardiovascular precoz puede beneficiarse de la exploración conjunta de otros marcadores de cardiopatía como la translucencia nuchal, el flujo a través del DV, la regurgitación tricuspídea o la presencia de una arteria subclavia derecha aberrante¹⁰². Sin embargo, es preciso recordar, que la precocidad en la exploración cardiovascular presenta limitaciones y que el seguimiento de los casos detectados y el cribado en el segundo trimestre presenta por ahora mejores resultados^{103, 104}.

6.5. UTILIDAD CLÍNICA DE ALEESCA

Es incuestionable que cualquier herramienta de exploración a la vez que pueda demostrar ser reproducible y factible debe demostrar utilidad clínica en el contexto de entidades patológicas. Sin embargo, el análisis realizado a partir de este punto en esta Memoria no se ha diseñado para estudiar la validez de ALEESCA como prueba diagnóstica. Este trabajo se ha centrado en estudiar la reproducibilidad y factibilidad de este algoritmo en la práctica clínica diaria en gestaciones de 19-22 semanas de embarazo.

Además de la exploración cardiovascular mediante ALEESCA en fetos *a priori* sanos para descartar patología, este algoritmo de exploración podría aportar ventajas en lo relativo al diagnóstico de anomalías cardiovasculares y la visión integral de las mismas. En este punto, la finalidad de la discusión en esta Memoria es la de dar a conocer si ALEESCA es capaz de *diagnosticar* anomalías cardiovasculares, *confirmar* las previamente detectadas mediante una exploración cardíaca convencional y *complementar* estos diagnósticos con una visión global de la patología fetal, ya que permite el estudio del sistema cardiovascular fetal en su conjunto y en relación a los órganos que lo circundan.



6.5.1. Descripción de la Población de Casos Patológicos

Al final de esta Memoria, se ha empleado ALEESCA para el estudio de los fetos con patología cardiovascular, en su mayoría derivados de otros centros (65,6% aproximadamente) para su valoración tras una exploración patológica en su centro de origen. No obstante también se han incluido: a) aquellos casos en los que aplicando el

algoritmo ALEESCA en la exploración rutinaria del segundo trimestre se ha diagnosticado patología cardiovascular y fueron excluidos de la Población Control (12 casos), y b) aquellos casos en los que aplicando ALEESCA por debajo de las 19 semanas y por encima de las 22 semanas (grupos de ampliación de edad gestacional) se ha diagnosticado patología cardiovascular y se han excluido del análisis de factibilidad para dichos grupos de edad gestacional (11 casos).

La PCP incluye un total de 67 fetos y como era de esperar, los resultados perinatales de este grupo fueron más desfavorables que los del grupo control (Tabla 26).

6.5.2. Porcentaje de cortes afectados entre el total de cortes explorados en la PCP

La aplicación clínica de ALEESCA en la exploración del sistema cardiovascular fetal ha permitido detectar la presencia de cortes ecográficos con patología, aislados o en asociación con otros defectos a diferentes niveles.

Casos con un único corte anormal

Como se mostró en los Resultados, son los Cortes I y IV los que más comúnmente se presentan afectados de forma aislada, en un 39% y 36% respectivamente, sin anomalías en otros cortes de ALEESCA (Gráfico 7). En esta Memoria, las anomalías que afectan estos cortes están representadas fundamentalmente, en el Corte I, por la persistencia de la vena umbilical derecha y en el Corte IV, por la comunicación interventricular.

De la misma forma es posible observar que los Cortes II, VII y VIII se presentan afectados de forma aislada en pocas ocasiones, entre el 6% y el 13%. Estos datos pueden explicarse porque de forma habitual, las anomalías ubicadas en estas áreas (DV, 3VT y Thy-Box) se acompañan de trastornos anatómicos en áreas próximas visualizadas en otros cortes. Véase como ejemplo, las agenesias de DV-seno portal o los defectos de los grandes vasos^{105, 106}. Igualmente, podemos observar cómo algunos cortes de ALEESCA no se

presentaron afectos de forma aislada. Tal es el caso del Corte III, cuyas anomalías suelen acompañarse de otros defectos, por ejemplo el desplazamiento desde su posición normal de las venas suprahepáticas secundario a una hernia diafragmática congénita, que también afecta las posiciones cardíacas; de los Cortes V y VI que muestran los tractos de salida ventriculares en los que es común que la afectación de uno de ellos se manifieste modificando la morfología del tracto adyacente; o como en el caso del Corte IX en el que la ausencia de visualización de la arteria subclavia derecha normal se acompaña de la presencia de esta arteria con un origen aberrante en el Corte VII.

Casos con más de un corte anormal

Otra forma de analizar los resultados de ALEESCA en cuanto a la presencia de cortes afectos de patología cardiovascular consiste en determinar con qué frecuencia encontramos 1 o más cortes afectos. Así, como se muestra en el Gráfico 8, sólo en el 14% de las ocasiones hay un único corte afecto y por tanto, en el 86% de los casos patológicos, los fetos presentaban 2 o más cortes anómalos desde el punto de vista cardiovascular.

Lo más común fue la presencia de 2 o 4 cortes afectos (28% y 31%, respectivamente) y no se dieron casos con todos los cortes anómalos. Estos datos vienen a corroborar, que a menudo, la presencia de una alteración cardiovascular tiene manifestaciones ecográficas a diferentes niveles del sistema, o bien, se relaciona con otra anomalía asociada a la primera.

Partiendo de esta idea, no es difícil comprender cómo se ha producido la evolución histórica de la exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal. Inicialmente el corte de cuatro cámaras supuso un gran avance en cuanto al diagnóstico de cardiopatías, sin embargo, con su uso extendido sus limitaciones se hicieron patentes. La única posibilidad de caracterizar apropiadamente algunos de los defectos cardíacos fetales pasaba por completar el estudio del cuatro cámaras con cortes adicionales que proporcionaban más datos acerca de la

patología. Es un ejemplo de esta condición la Tetralogía de Fallot o la estenosis aórtica severa en la que el corte de cuatro cámaras, aun estando afectado, no es suficiente para identificar con claridad la patología de origen. Esta idea puede contribuir a reforzar la hipótesis de que la exploración del sistema cardiovascular fetal en su conjunto, tal y como plantea ALEESCA, incluyendo la exploración hepática y tímica en un solo tiempo puede ser importante para conocer toda la dimensión de la patología cardiovascular.

En el análisis detallado de los cortes de ALEESCA que se mostraron afectados, comenzaremos por analizar los resultados relativos a los cortes de caudal a craneal, pasando por los cortes habitualmente empleados en la clínica (corte de cuatro cámaras y tractos de salida).

6.5.2.1. Cortes seno portal – venas suprahepáticas (Cortes I-III)

Si nos centramos en los resultados patológicos obtenidos en la aplicación de los cortes más caudales de ALEESCA, no incluidos en las exploraciones convencionales, podemos observar:

El Corte I se encontró anormal en 1 de cada 4 fetos con patología cardiovascular en nuestro estudio (Tabla 27). Como veremos más adelante, en la descripción de la patología, estos hallazgos coinciden con la literatura actual siendo la anomalía más común la presencia de una PVUD.

En menor porcentaje encontramos afectados los Cortes II y III (10,4% y 7,4%, respectivamente) (Tabla 27). Las anomalías localizadas en estas áreas son menos frecuentes y es habitual que afecten a ambos cortes de forma simultánea, como en el caso de la hernia diafrágica congénita que desplaza el parénquima hepático y sus vasos hacia el tórax alterando su morfología.

En esta Memoria, si consideramos la adición de estos tres cortes caudales al corte de cuatro cámaras en la exploración del sistema cardiovascular fetal, nos acercáramos a una tasa de detección del 74,6% (Tabla 28). Sin embargo, si añadimos estos tres cortes a la exploración de Yagel (excluido su primer corte), que constituye la recomendación actual para el cribado, la tasa de detección de defectos cardiovasculares alcanza hasta el 95%. Casos como agenesias de seno portal o DV, persistencias de vena umbilical derecha o varices umbilicales no habrían podido diagnosticarse de forma sistemática aplicando única y exclusivamente los cortes de Yagel.

6.5.2.2. Cortes de cuatro cámaras y tractos de salida (Corte IV, V y VI)

Concretamente, el Corte IV fue el que con mayor frecuencia se presentó afecto, en un 53,7% de los casos (Tablas 27 y 28). Esta frecuencia se asemeja a la descrita en la literatura, para la que el corte de cuatro cámaras alcanza una sensibilidad en el diagnóstico de cardiopatías de alrededor del 50%-60%^{4, 42}. Estos datos avalan el empleo de este corte en el cribado de defectos cardiacos congénitos ya que se muestra anormal en la mayoría de las cardiopatías mayores. Se sabe que en gran medida las anomalías cardiacas se concentran en el corte de cuatro cámaras y en los grandes vasos, alcanzando el 71% de todos los casos con anomalía cardiovascular. La exploración de los Cortes V y VI (TSVI y TSVD) detectó un 28,3% y un 29,8% de anomalías, respectivamente (Tabla 27). La similitud de estas cifras sugiere que la patología que afecta los tractos de salida, bien sea el izquierdo o el derecho, habitualmente repercute en ambos, modificando bien el tamaño o la disposición de las grandes arterias.

Hemos querido analizar en qué medida, la adición de otro corte al Corte IV, bien sea cefálico o caudal, añade nuevos casos patológicos (Tabla 28). La adición de los Cortes V y VI permitió en nuestro estudio únicamente el diagnóstico de 1 caso patológico más, por lo que

la tasa de detección de anomalías cardiovasculares en nuestro estudio empleando la ecocardiografía extendida fue de 55,2% (IC 95%; 43,3%-66,5%). Esta cifra se sitúa por debajo de la descrita por Achiron *et al.*, quien hace referencia a un 78% de tasa de detección cuando describe por primera vez el protocolo de exploración de la ecocardiografía extendida⁴². Este incremento en la tasa de detección con respecto al uso aislado del corte de cuatro cámaras fue el responsable de la incorporación de los trectos de salida al protocolo de la ISUOG de cribado de defectos cardíacos en 2006²⁰. En nuestro medio, Galindo *et al.* publicaron un sondeo sobre 56 centros de nuestro país (representando un 36% de los nacimientos nacionales) en el que la tasa de detección mediante el uso de la ecocardiografía extendida era del 65,7% (IC 95%; 57,8%-74,7%). Recordemos brevemente que estas cifras de tasa de detección se refieren a cardiopatías exclusivamente, mientras que ALEESCA engloba las anomalías cardiovasculares en su conjunto.

6.5.2.3. Corte de tres vasos-tráquea (Corte VII)

En esta Memoria, por detrás del corte de cuatro cámaras, el segundo corte que presenta una frecuencia mayor de anomalías es el Corte VII o de 3VT, con un 43,2% (Tabla 27). Este corte está especialmente indicado para la evaluación de los defectos de los grandes vasos, tal y como describió Yagel en 2001⁴⁴ y concentra los defectos de los grandes vasos propiamente dichos y las alteraciones de los mismos secundarias a anomalías que afectan a las cavidades cardíacas y que son objetivables también en el corte de cuatro cámaras. Su importancia en el cribado de defectos congénitos ha sido creciente en los últimos años^{106, 107}, no obstante, y a pesar de su utilidad, su incorporación al protocolo de cribado es reciente y data de 2013²¹.

En conjunto, la tasa de detección de defectos cardíacos en nuestro estudio mediante el empleo de los Cortes IV a VII (cuatro cámaras – 3VT) alcanza el 67,1% (IC 95%; 55,2%-

77,2%) (Tabla 28). En la actualidad no encontramos literatura con la que puedan compararse estos datos, por lo que los resultados publicados en esta Memoria ponen de manifiesto que mediante ALEESCA puede plantearse y analizarse por primera vez este tipo de contraste.

6.5.2.4. Cortes Thy-Box y arterias subclavias (Cortes VIII y IX)

Nuevamente queremos subrayar que ALEESCA incorpora tanto cortes caudales como craneales a la exploración cardiovascular convencional. El Corte VIII del Thy-Box y el Corte IX de las arterias subclavias, identifican un 26,6% de casos patológicos en nuestro estudio, fundamentalmente a expensas del corte del Thy-Box. Estos casos son en su mayoría trastornos del tamaño tímico y en menor frecuencia anomalías de los vasos mediastínicos, como veremos más adelante.

Curiosamente, la incorporación de estos dos cortes al estudio cardíaco básico mediante el corte de cuatro cámaras supone en esta Memoria una tasa de detección de defectos cardiovasculares del 70%, mientras que, si la incorporación se realiza al estudio mediante los Cortes IV-VII, la tasa de detección sería del 68,6%. En este caso, los hallazgos anormales relativos al timo fetal actúan también como marcadores de anomalías cromosómicas, situaciones con riesgo perinatal adverso o cardiopatías por lo que es mandatorio realizar una exploración exhaustiva del corazón fetal ^{54, 59, 108, 109}.

Siendo estrictos en la evaluación de los cortes, debemos tener en cuenta que el Corte VIII ha sido, en esta Memoria, el que más limitaciones ha demostrado, tanto en su frecuencia de visualización como en la posibilidad de obtener las medidas del Thy-Box. Los principales inconvenientes de este Corte residen en la necesidad de emplear Doppler, lo que está condicionado en gran medida por la posición fetal, la variación en el ángulo de adquisición de la imagen y las modificaciones que ésta supone en cuanto a lo observado y lo que es más, en fetos de 3º trimestre, las arterias mamarias internas no representan con fidelidad los límites laterales del timo.

En cuanto a la exploración de los vasos subsidiarios de la aorta, en el Corte IX, se evalúa sobre todo la salida de los vasos subclavios. Este corte aporta una información indirecta ya que su alteración más frecuente es la ausencia de una de las arterias que desde la porción mediastínica central vaya a irrigar el brazo. Esto es característico de la arteria subclavia derecha (más frecuente) o izquierda aberrante, que de forma directa se diagnostica en el Corte VII. Ante la dificultad de visualizar la salida normal de la arteria subclavia en el Corte IX, es recomendable volver a explorar el Corte VII y viceversa, lo que disminuiría el porcentaje de falsos diagnósticos. La confirmación de una arteria subclavia aberrante tiene implicaciones en el pronóstico perinatal dada su asociación con otras anomalías cardíacas, cromosómicas o genéticas, algo en lo que profundizaremos más adelante (Anexo 3. Tablas 45 y 46) ^{60, 80, 92, 96, 110-114}.

6.5.3. Distribución de las anomalías más frecuentes

A lo largo de los resultados se describen las anomalías cardiovasculares evaluadas por ALEESCA durante el periodo de estudio en la PCP. A continuación se detallan estas anomalías en función de los cortes que se han visto afectados, se discute su importancia

clínica y las similitudes con sus equivalentes recogidos en la literatura entre las series más grandes que evalúan las mismas áreas del sistema cardiovascular fetal.

6.5.3.1. Vascularización hepática. Cortes ALEESCA I-III

En la evaluación ecográfica de la vascularización hepática mediante los Cortes I-III se han diagnosticado un total de 23 (34,3%) casos patológicos: 12 casos de persistencia de la vena umbilical derecha, 2 casos de varices umbilicales y otros casos individuales de afectación del sistema vascular hepático-esplácnico (Tabla 29). Algunas de estas anomalías presentaron a su vez alteraciones en más de un corte.

Entre las patologías más comunes predominan las que afectan al seno portal. El origen de estos defectos podría encontrarse en la relativa mayor complejidad que presenta el desarrollo de este sistema, que depende de la formación correcta de las anastomosis vasculares y la obliteración de los vasos en el entramado de sinusoides hepáticos. Cualquier proceso que introduzca una modificación, bien por trombosis o por fallo primario en la formación de una estructura, puede desembocar en una anomalía.

- ❖ En esta Memoria, la **persistencia de la vena umbilical derecha** (PVUD) es con diferencia la alteración más común, presente en 12 casos. Esta anomalía es el resultado de la obliteración anormal de la vena umbilical izquierda durante el desarrollo y la persistencia de la permeabilidad de la derecha. De forma similar, Achiron *et al.*¹¹⁵ describen la PVUD como el hallazgo más común en un estudio sobre 19 fetos con anomalías de las venas centrales y del sistema umbilico-portal (Anexo 3. Tabla 40). Esta anomalía se presenta de forma aislada en un 74%-91% de los casos acompañándose de buen pronóstico, especialmente cuando la conexión ductal es normal y no existen otras anomalías¹¹⁵⁻¹²⁰. Un estudio previo publicado por nuestro grupo refleja resultados similares, con un 60% de casos aislados¹²¹. No

obstante, existen casos con malformaciones asociadas, especialmente cardiovasculares, genitourinarias y gastrointestinales por lo que su detección indica la realización de una exploración fetal exhaustiva incluyendo ecocardiografía^{119, 120}.

- ❖ Por detrás de la PVUD, destaca la aparición de la **variz de la vena umbilical** con 2 (2,9%) casos en nuestro estudio. Esta anomalía consiste en una dilatación focal de la vena umbilical, habitualmente intraabdominal, por encima de 9 mm. Las primeras series que hacían referencia a este hallazgo presentaban resultados preocupantes, con entre un 15% y un 34% de anomalías asociadas, alrededor de un 6% de aneuploidías y algunos casos de muerte fetal intrauterina^{122, 123}. Progresivamente, las series más recientes parecen presentar un pronóstico más favorable en casos aislados. En esta línea se orientan los resultados de otro estudio publicado por nuestro grupo en 2013, en el que los casos sin anomalías asociadas tuvieron buen pronóstico perinatal (Anexo 3. Tabla 40)¹²⁴. A pesar de ello y dados los antecedentes se recomienda, tras su detección, una evaluación fetal exhaustiva en busca de otras anomalías, ecocardiografía, estudio cromosómico y monitorización fetal^{105, 125, 126}.

6.5.3.2. Corazón fetal. Cortes IV-VII

Tal y como se ha descrito con anterioridad, el Corte IV agrupa el 53,7% de la patología cardiovascular evaluada en esta Memoria.

- ❖ En nuestra serie de anomalías que alteran este corte, los 10 casos de **comunicación interventricular** (CIV) representan el 22% (Tabla 30). La CIV se ha descrito como la anomalía cardíaca estructural más frecuente, llegando a alcanzar en algunas series entre el 30% y 40% de todos los defectos cardíacos estructurales¹²⁷⁻

- ¹²⁹. Por detrás de la CIV, la segunda cardiopatía más común fue el canal auriculoventricular (6 casos) (13,3%) y otras anomalías presentes en la Tabla 30.
- ❖ En los cortes de los tractos de salida, Cortes V y VI, la transposición de grandes vasos, el truncus arterioso y la hipoplasia de aorta y/o arteria pulmonar fueron los defectos más frecuentes (11-13%) (Tabla 30). Las dos primeras entidades, se encuadran en el espectro de las **anomalías conotruncales**, que representan alrededor del 20% de las cardiopatías congénitas, según las series publicadas^{130,131, 132}. En nuestro caso, el total de defectos conotruncales (transposición de grandes vasos, truncus arterioso, tetralogía de Fallot, ventrículo derecho de doble salida) suma el 30% de las malformaciones cardíacas detectadas mediante ALEESCA.
 - ❖ En el Corte VII, el defecto más común fue la **persistencia de la vena cava superior izquierda** (PVCSI) de la cual se diagnosticaron 7 casos (15,5%) (Tabla 30). Esta anomalía es la más frecuente de las que afectan el retorno venoso sistémico y se presenta en el 0,2-0,5% de individuos sin cardiopatía y entre el 5% y 9% de sujetos afectados de cardiopatías congénitas¹³³⁻¹³⁷. Publicaciones previas describen que es frecuente su asociación con síndromes de heterotaxia, que ronda el 40-45%, y con otras cardiopatías y defectos extracardiacos (Anexo 3. Tabla 41)^{133, 137}. De hecho, son las cardiopatías asociadas las que condicionan el pronóstico ya que de por sí, la PVCSI tiene escasa repercusión clínica. En esta Memoria, la mayoría de los casos se presentaron aislados y por tanto, con buen pronóstico, si bien, el 28,5% de los casos de PVCSI presentaban defectos cardíacos mayores (Anexo 3. Tabla 41). Aunque hubo un caso de heterotaxia éste no se asociaba con PVCSI. La verdadera incidencia de esta anomalía es desconocida, sin embargo, desde la incorporación del

corte de 3VT (Corte VII de ALEESCA) a la exploración fetal y más aún, desde que este corte ha entrado a formar parte de las recomendaciones de la ISUOG para el cribado de defectos cardíacos congénitos²¹, el número de casos descritos ha ido en aumento.

La incorporación a la guía de práctica clínica de la ISUOG es un reflejo de la relevancia que este corte ha llegado a adquirir en la evaluación de las cardiopatías fetales, en concreto, de las que afectan especialmente a los grandes vasos y al mediastino. De una forma didáctica, las alteraciones que afectan este corte se han clasificado en tres grupos en función de que produzcan anomalías en el **tamaño**, el **número** o la **disposición** de los grandes vasos. Se han publicado algunas series que analizan los resultados diagnósticos de este corte (Anexo 3. Tabla 42).

En la descrita por Tongsong *et al.*, de un total de 106 casos de cardiopatías congénitas, el corte de 3VT se encontró patológico en el 70,8%, con un predominio de las alteraciones que afectaban al **tamaño** de los vasos (69% de los casos), fundamentalmente a expensas del ventrículo izquierdo hipoplásico y de la Tetralogía de Fallot¹³⁸. Resultados similares son los encontrados en esta Memoria, en la que el 71% de los casos de cardiopatías fetales mostraban alteraciones en el Corte VII, con un predominio de las anomalías del tamaño de las arterias aorta y pulmonar (17 casos, 37%), también asociadas a la hipoplasia de ventrículo izquierdo y a la Tetralogía de Fallot, respectivamente. En el trabajo de Viñals *et al.* de nuevo son las alteraciones en el tamaño de los grandes vasos las anomalías más frecuentes (27%) seguidas por las alteraciones en el número de los vasos observados en el corte¹⁰⁶.

Además en esta Memoria, las alteraciones del **número** de los vasos representaron igualmente 17 casos, de los cuales la mayoría eran debidos a la ya descrita PVCSI y

secundariamente, a la transposición de grandes arterias y al truncus arterioso. Estos resultados son concordantes con los hallazgos de Tongsong *et al.* y Viñals *et al.*^{106, 138}.

Por último, las alteraciones en la **disposición** de los vasos están representadas fundamentalmente por los 2 casos detectados de arco aórtico derecho (AAD). Ambos se presentaron aislados, sin relación con cardiopatías ni otros defectos extracardiacos. No obstante, los trabajos publicados hasta la fecha reconocen la asociación del AAD con las cardiopatías congénitas (entre un 10%-70%), con los defectos extracardiacos y la microdelección 22q11^{114, 139-142} sobre todo si se asocian con hipoplasia/agenesia tímica (Anexo 3. Tabla 41)^{57,81-83}. Actualmente la detección de un AAD es indicación de un estudio ecocardiográfico extendido que incluya la exploración del timo y estudio de cariotipo fetal e hibridación fluorescente in situ para la delección 22q11¹⁴⁰. Además, el patrón de ramificación del arco, en espejo o con arteria subclavia izquierda aberrante (ASIA), puede resultar de interés ya que está relacionado con una frecuencia variable de delección 22q11¹¹⁴ y por tanto, puede condicionar el pronóstico. Esto sugiere la importancia de detenerse a evaluar la morfología de las arterias subclavias en el Corte VII, ya sea en presencia de un arco aórtico izquierdo o de un AAD ya que la detección de una arteria aberrante, derecha o izquierda, puede tener implicaciones a nivel del cariotipo fetal¹¹⁴. Este punto nuevamente será revisado más adelante cuando nos centremos en el estudio de las arterias subclavias aberrantes.

6.5.3.3. Timo fetal y Thy-box. Corte VIII

El Corte VIII evalúa el timo fetal, inicialmente de forma cualitativa, por su simple observación y posteriormente, de forma cuantitativa mediante la determinación de los diámetros del Thy-Box. La evaluación ecográfica del timo fetal no se realiza de rutina durante la exploración fetal y hasta ahora, sólo se incorporaba a esta exploración si existía sospecha de cardiopatía, sobre todo conotruncal, anomalías del arco aórtico o casos con riesgo de

resultado perinatal adverso. En estas situaciones la aparición de un timo hipoplásico para la edad gestacional se asocia con cromosomopatías y con peores resultados postnatales^{108, 143-}

145.

En esta Memoria, el empleo sistemático del Corte VIII para evaluar el timo ha permitido detectar 7 casos de ausencia de vena innominada (asociados a la PVCSI) y 6 casos de agenesia/hipoplasia tímica (Tabla 31).

- ❖ La **ausencia de la vena innominada** es un hallazgo habitual cuando se detecta PVCSI. La presencia de ambas venas cavas superiores abole la formación de la vena innominada, que en condiciones normales, conforma el puente vascular que permite el drenaje venoso de la mitad izquierda de cabeza y miembro superior izquierdo en la vena cava superior derecha. Sin embargo, aunque poco frecuente, pueden observarse casos de PVCSI y ausencia de cava superior derecha. La ausencia de este vaso no constituye en sí misma una patología, si bien, es un marcador para sospechar la PVCSI, ya que la práctica totalidad de estos casos se acompañan de ausencia de vena innominada (Anexo 3. Tabla 43).

- ❖ A diferencia de lo que se describe para la ausencia de la vena innominada, la **agenesia y/o la hipoplasia tímica** se consideran situaciones patológicas por definición, con mayor o menor repercusión fetal y sobre todo neonatal (Anexo 3. Tabla 44). En condiciones fetales como el CIR y el síndrome de Down es más frecuente detectar hipoplasia tímica^{52, 143, 146, 147} y ésta a su vez se correlaciona con alteraciones en el estado inmunológico en comparación con los fetos sin hipoplasia¹⁴⁸⁻¹⁵³. Estos fenómenos pueden deberse, bien a la posible reprogramación precoz de la función inmune por malnutrición, en casos de retraso del crecimiento intrauterino¹⁵⁴ bien a la disfunción y reducción del número de poblaciones de linfocitos en el

síndrome de Down¹⁴⁹. Nuestro equipo ha trabajado con anterioridad en esta área siendo los primeros en señalar que los fetos con síndrome de Down presentan un timo significativamente menor que los fetos sanos⁵², refrendado por otros autores posteriormente¹⁴⁶.

Además, determinadas condiciones patológicas maternas se han estudiado también en relación al tamaño del timo fetal. Entre ellas cabe destacar la corioamnionitis y el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, en los que tiene lugar una hipoplasia tímica secundaria a la apoptosis de los timocitos corticales, en respuesta a la activación del eje cortico-adrenal¹⁵⁵. En el contexto clínico, la utilidad de la detección de esta hipoplasia se encuentra en los casos con sospecha de infección intraamniótica, habitualmente secundaria a rotura prematura de membranas. Analizando esta condición obstétrica, nuestro equipo publicó un trabajo que apoya que el hallazgo de un timo pequeño se correlaciona con infección intrauterina (corioamnionitis y funisitis) y puede condicionar la actitud obstétrica^{144, 156-158}.

Adicionalmente, también nuestro grupo ha señalado la disminución del tamaño tímico fetal en casos de anabolismo aumentado como en las gestantes diabéticas insulino dependientes⁵⁰.

- ❖ El timo fetal juega un papel igualmente importante en el contexto de las cardiopatías congénitas. La hipoplasia tímica es un hallazgo más común en casos de cardiopatía fetal, especialmente en las que afectan el tronco-cono cardíaco y los grandes vasos. Estas estructuras comparten elementos comunes durante el desarrollo embrionario (arcos faríngeos) por lo que el timo puede actuar como marcador de estas anomalías. La presencia de un timo pequeño constituye también un marcador de la delección 22q11 en los casos de cardiopatías congénitas, permitiendo predecir el

riesgo de esta alteración genética y modificando el pronóstico fetal y neonatal^{54, 59, 108, 109}. La delección 22q11 es responsable del síndrome de Di George o síndrome velocardiofacial que se caracteriza por infecciones recurrentes, defectos cardíacos, hipocalcemia, una facies característica y defecto del paladar o insuficiencia velofaríngea¹⁵⁹. En esta Memoria se han detectado 6 casos de agenesia/hipoplasia tímica, estando el 50% de ellos relacionados con cardiopatías (2 AAD y una tetralogía de Fallot con PVCSI) aunque sin presentarse ningún caso de delección 22q11.

6.5.3.4. Arterias subclavias. Corte IX

Gran parte de los resultados publicados como parte del trabajo de esta Memoria han sido fruto de nuestra investigación acerca de la arteria subclavia derecha aberrante (ASDA). En los anexos de esta Memoria las Tablas 45 y 46 muestra los resultados de los estudios publicados en los últimos años en relación a este hallazgo ecográfico.

La exploración de las arterias subclavias mediante el Corte IX de ALEESCA permite confirmar su normal disposición a ambos lados del tórax y su origen anterior a la tráquea, tanto de la subclavia derecha como de la izquierda. En condiciones de normalidad, no es posible visualizar ecográficamente ninguna estructura vascular que cruce lateralmente posterior a la tráquea. De forma habitual, el corte más apropiado para la identificación de una arteria subclavia aberrante es el corte de 3VT, ya que, cualquiera que sea la lateralidad de la arteria afecta, es posible observar su trayecto retrotraqueal. En el caso de la ASDA generalmente se acompaña de arco aórtico izquierdo, mientras que la izquierda aberrante (ASIA) lo hace de arco aórtico derecho.

En esta Memoria se detectaron 5 casos de ASDA, que si bien por el orden secuencial de los cortes se detectaron en el Corte VII, pudieron ser confirmados por la ausencia del trayecto

normal de la arteria en el Corte IX. No hubo casos de ASIA a pesar de que sí se diagnosticaron 2 casos de AAD.

La prevalencia estimada de ASDA en la población se ha situado alrededor del 1% aunque los estudios publicados al respecto muestran cifras variables, fundamentalmente a expensas del tipo de población (prevalencia de síndrome de Down) y del momento del cribado cromosómico⁹¹⁻⁹⁵.

- ❖ La importancia de la detección de una ASDA reside fundamentalmente en su asociación con 2 entidades, las cromosomopatías, especialmente la trisomía 21, y los defectos cardíacos congénitos. La asociación de ASDA con **trisomía 21** alcanza el 30% por lo que se ha convertido en un marcador ecográfico de dicha aneuploidía en el segundo trimestre. Un trabajo reciente realizado por nuestro grupo, aceptado para publicación, en el que se analiza mediante metaanálisis la utilidad de ASDA como marcador, sugiere un cociente de probabilidad positivo de 35 en presencia o ausencia de otros marcadores (Anexo 3. Tabla 45)^{28,29,31-33}. La detección de un ASDA parece tener un significado variable en cuanto al riesgo de cromosomopatías en función de su presencia aislada o en asociación con otras anomalías. Todos los estudios poblacionales publicados muestran un cociente de probabilidad positivo de cero en casos aislados, por lo que deberá tenerse en cuenta a la hora de discutir el estudio invasivo con los padres (Anexo 3. Tabla 45)^{28,29,31-33}. Sin embargo, no debemos olvidar, que existen casos publicados de fetos afectados de trisomía 21 en los que la ASDA es el único hallazgo. Será por tanto primordial tras su detección, descartar la presencia de otras anomalías o marcadores de aneuploidía.

- ❖ Con respecto a las **cardiopatías congénitas**, según las series publicadas hasta la fecha, en los fetos diagnosticados de ASDA la frecuencia de cardiopatías es del 14-

30%, incluyendo poblaciones de alto y bajo riesgo (Anexo 3. Tabla 46)^{60, 92, 96}. La asociación de ASDA con cardiopatía eleva además las posibilidades de un defecto cromosómico^{60, 92, 96}. En esta Memoria, el 20% de los fetos diagnosticados de ASDA presentaba cardiopatía, concretamente una hipoplasia de ventrículo izquierdo (1/5) y dicho caso se trataba además de una duplicación del cromosoma 17p11.2, si bien dada la n del trabajo es difícil extraer conclusiones al respecto.

6.5.4. Análisis de la relación entre la presencia de un corte afecto y la posibilidad de que otros cortes estén afectados en el estudio de las anomalías cardiovasculares, en la PCP

A la hora de estudiar la presencia de uno o más cortes afectados a lo largo de la exploración, es posible observar que una mayoría, 86% de los casos, presentan al menos 2 cortes afectados. Si bien no hubo casos con fetos que mostraran anomalías cardiovasculares en los 9 cortes del algoritmo, lo más común fue la presencia de 2 o 4 cortes anómalos (Gráfico 8).

Analizando los cortes de forma individual, los resultados mostraron que la detección de alteraciones cardiovasculares en ciertos cortes del algoritmo se asociaba con la posibilidad de encontrar anomalías en otros cortes a diferente nivel.

- En los cortes que evalúan el sistema venoso hepático destaca una asociación del 80% entre las anomalías detectadas en los Cortes II y III e igualmente una asociación del 80% entre los casos con defectos a nivel del Corte III y IV (Tabla 32). El origen de esta asociación puede encontrarse en el desarrollo embrionario conjunto del sistema vascular hepático en el que se suceden la desaparición de las arterias vitelinas, la resorción de la vena umbilical derecha y la formación del sistema venoso portal y VSH en el entramado de los sinusoides hepáticos y su anastomosis vía DV con la vena cava inferior y seno venoso subdiafragmático^{1,2}.

- En el caso de los cortes cardiacos, de los que presentaban defectos localizados en el Corte IV, más del 50% mostraban anomalías en alguno de los cortes cardiacos más craneales, Cortes V, VI o VII (Tabla 32). Destaca igualmente un 95%-100% de asociación entre la detección de anomalías en los Cortes V o VI y la presencia de un Corte IV también anormal. Como se observa, esta relación es bidireccional, ya que es conocido que los defectos de las cavidades cardiacas pueden repercutir en el desarrollo vascular de las grandes arterias debido a un flujo sanguíneo descompensado desde los ventrículos y viceversa; una distorsión anatómica de las grandes arterias, puede obstruir el flujo a su través y aumentar la postcarga ventriculoarterial¹⁶⁰. Son ejemplos de esta condición la anomalía de Ebstein del ventrículo derecho o la estenosis aórtica, respectivamente¹⁶⁰.
- En los casos con anomalías del Corte VII fue común la asociación a otros defectos en el Corte IV en aproximadamente $\frac{3}{4}$ partes de los casos. Esta relación es similar a la descrita para los cortes de los tractos de salida (V y VI) ya que de encontrarse alterados, a menudo se manifiesta también en el corte de 3VT. En este punto, podemos hacer referencia de nuevo a la ASDA cuya detección en el Corte VII se relaciona con cardiopatías y por tanto con alteración de los cortes cardiacos caudales.
- Los defectos que se mostraban a nivel del Corte VIII con frecuencia se acompañaban de alteraciones en el Corte VII. Esta asociación se explica por la anormal disposición anatómica vascular y del timo fetal en los casos con cardiopatías conotruncales.

En ocasiones, además de la distorsión anatómica se encuentra también un proceso de hipoplasia tímica cuyo origen es común al trastorno de base que da lugar a la cardiopatía (como por ejemplo en los casos de microdelección 22q11). Por otro lado, esta asociación entre Corte VIII anormal y Corte VII anormal, se sustenta en la ausencia de vena innominada en casos de PVCSI, que fueron especialmente comunes en nuestro estudio. Como ya hemos mencionado anteriormente, defectos estructurales como la PVCSI y la hipoplasia/agenesia tímica se relacionan con cardiopatías.

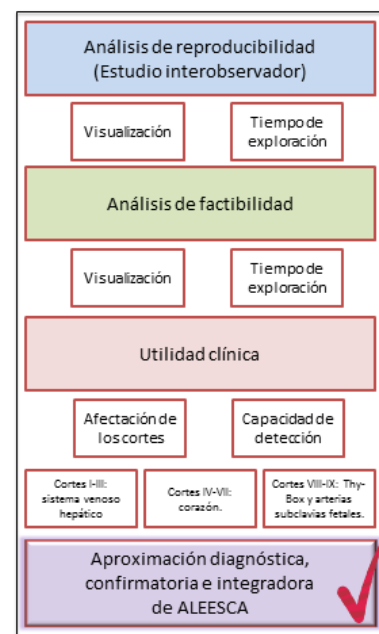
- Finalmente, los defectos del Corte IX se asocian a anomalías del Corte VII y estos, a su vez, como hemos visto, asocian un 20% otras anomalías cardíacas.

6.5.5. Estimación de las anomalías cardiovasculares que ALEESCA *diagnostica, confirma y complementa* en comparación con la exploración básica y extendida.

ALEESCA para diagnosticar

Como ejemplo de utilidad en esta Memoria, en la evaluación de ALEESCA como metodología diagnóstica es preciso diferenciar dos grupos de población patológica que se benefician de su utilización:

- 1- Gestantes con fetos a priori sanos que tras la aplicación de ALEESCA tienen como resultado la detección de una anomalía cardiovascular fetal.
- 2- Gestantes con fetos ya diagnosticados de una anomalía cardiovascular, que tras la aplicación de ALEESCA tienen como resultado la detección de otro defecto cardiovascular.



En el primer grupo destacamos los 12 casos (6,1%) de gestantes excluidas de la PC por presentar anomalías cardiovasculares. Además, pertenecen a este grupo también los 11 casos con detección de patología mediante ALEESCA pertenecientes a los grupos de menos de 19 semanas (8 casos; 5,5%) y más de 22 semanas (3 casos; 3,8%). Estos datos aluden a la utilidad de ALEESCA como herramienta diagnóstica, ya sea de cardiopatía congénita (Cortes IV-VII), como de defectos vasculares y del timo (Cortes I-III y VIII-IX).

Al segundo grupo pertenecen los 15 casos (34%) de fetos en los que ALEESCA, además de confirmar la patología por la que fueron remitidos, se han beneficiado de diagnósticos adicionales. La mayoría ubicados en los cortes de nueva incorporación (Cortes I-III y VIII-IX): fundamentalmente ASDA e hipoplasia tímica.

ALEESCA aporta un conjunto de patologías no diagnosticadas de forma sistemática en un algoritmo de exploración cardiaca convencional. Estos casos, que afectan a la vascularización hepática y al territorio mediastínico y vasos supraaórticos habrían quedado excluidos del protocolo de exploración convencional y por tanto, en riesgo de no ser detectados y/o claramente definidos.

ALEESCA para confirmar

ALEESCA contiene en su metodología la evaluación cardiaca fetal mediante cortes axiales de Yagel, extendidos en la práctica clínica habitual, por lo que hace posible confirmar diagnósticos de presunción previos y, tal y como se describirá a continuación, complementarlos gracias a los cortes más caudales y craneales del algoritmo.

Tal y como hemos ido señalando en esta Memoria, la aplicación de ALEESCA como metodología de estudio ecográfico del sistema cardiovascular fetal, se ha realizado tanto en casos de normalidad dentro de la exploración rutinaria del segundo trimestre, como en casos con sospecha de patología cardiovascular remitidos a nuestro centro. Durante el estudio, se ha evaluado la capacidad de ALEESCA de confirmar los hallazgos patológicos fetales que dieron origen a la derivación a nuestras consultas.

De las 44 pacientes remitidas por sospecha de patología cardiovascular, en 41 (95,4%) el diagnóstico de presunción se pudo confirmar tras la exploración fetal mediante ALEESCA, con un 4,6% de falsos positivos (Tabla 38). Estos en concreto fueron dos casos cuyo diagnóstico inicial, por el que fueron remitidos, no pudo confirmarse, no obstante la exploración mediante ALEESCA permitió detectar otras anomalías. Un caso fue remitido por discordancia de cavidades, que no se confirmó pero fue diagnosticado de una agenesia tímica sin cardiopatía y el otro fue remitido por derrame pericárdico que no se pudo confirmar pero que presentó el hallazgo de una hipertrofia miocárdica con insuficiencia

valvular. Posiblemente en este último, el hallazgo inicial pudo desaparecer si bien la patología de base no fue descrita desde un inicio.

Tabla 38. Distribución de los casos patológicos evaluados mediante ALEESCA.

Casos con patología cardiovascular	Casos patológicos ALEESCA	Casos remitidos al centro	Confirmación Patológica	Nuevos hallazgos tras ALEESCA
67	23 (34,3%)	44 (65,6%)	41 (94,6%)	15 (34%)

ALEESCA para complementar

Cuando nos referimos al hecho de que ALEESCA complementa estamos insistiendo en la idea de que "la visión integral de la patología desde un extremo caudal a uno cefálico del feto nos permite ahondar de una forma sistematizada en la relación que pueden guardar las anomalías vasculares en distintos niveles". ALEESCA estudia por primera vez esta visión integral por lo que no se encuentran en la literatura trabajos previos con los que pueda compararse.

Tal y como hemos señalado con anterioridad, el algoritmo ALEESCA incorpora cortes adicionales a la exploración cardíaca fetal extendida, tanto en el abdomen como en el tórax fetal. Una de las hipótesis del estudio defiende que ALEESCA puede aportar información adicional al estudio cardíaco convencional que complemente los casos de diagnósticos de patología cardíaca congénita. Para comprobar esta hipótesis se han evaluado los cortes afectos durante la exploración en cada caso y de qué manera la presencia de un corte afecto se relaciona con la posibilidad de anomalías en otros cortes del algoritmo.

La información que ALEESCA proporciona en este sentido permite al explorador hacerse una idea aproximada del riesgo de encontrar defectos a varios niveles del sistema cardiovascular, una vez ha detectado un corte anormal. Simultáneamente, en los casos con

anomalías a varios niveles en diferentes cortes, el explorador obtiene una imagen global de la patología que le facilita la comprensión de las alteraciones anatómicas y funcionales presentes. No debemos pasar por alto, que el desarrollo embrionario de cada una de las partes del sistema cardiovascular y sus órganos vecinos (hígado y timo) es conjunto y que unas dependen de la normal configuración de las otras.

Si nos remitimos de nuevo a la Tabla 38, podemos observar de qué forma, la aplicación de ALEESCA, supuso en ocasiones una mejor caracterización de los defectos cardiovasculares fetales. De las pacientes que fueron remitidas a nuestro centro por sospecha de patología cardiovascular (42 casos), el 94,6% vieron confirmada la patología inicialmente descrita. Sin embargo, el dato más relevante para refrendar la utilidad de ALEESCA para complementar la exploración habitual es que 15 casos (34%) vieron complementado su diagnóstico; bien por una mejor caracterización del defecto o bien, por la detección de nuevos hallazgos previamente no descritos. No es la finalidad de este trabajo determinar de qué manera los nuevos hallazgos pudieron modificar la conducta obstétrica a seguir o el pronóstico perinatal aunque es posible que ambas situaciones sufrieran cambios a raíz de los nuevos diagnósticos. La valoración de la repercusión de los nuevos hallazgos es individual.

- A modo de ejemplo mencionaremos el caso con drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA). Remitido a nuestro centro por una cardiopatía compleja a las 31 semanas, el diagnóstico final tras la exploración fetal mediante ALEESCA y un estudio detallado de la anatomía fue un síndrome de heterotaxia con dextrocardia, canal AV completo, arco aórtico derecho, atresia pulmonar, y DVPA total infradiafragmático. La detección prenatal de estas condiciones patológicas permitió realizar al neonato a las pocas horas del nacimiento una angiorresonancia que confirmara los hallazgos, así como programar una cirugía urgente de tal complejidad.

- Sin llegar al extremo del caso anterior, en los individuos con diagnóstico de hipoplasia tímica o ASDA en el contexto de una cardiopatía, el pronóstico pasa de la mera repercusión cardíaca, sea cual sea, a un riesgo alto de padecer una cromosomopatía o un defecto genético que condicione el pronóstico vital del neonato y futuro niño.

6.5.6. Valor del interés de un estudio cada vez más extendido del sistema cardiovascular fetal en un mismo algoritmo

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis sobre la capacidad diagnóstica de los diferentes protocolos de estudio ecocardiográfico²². Los resultados de dicho estudio se muestran en la Tabla 39 a continuación.

Tabla 39. Resultados de validez de los diferentes protocolos de ecocardiografía en el diagnóstico de cardiopatías congénitas.

Método	Sensibilidad	Especificidad
4 cámaras	0,52 (IC 95%, 0,50 – 0,55)	1,00 (IC 95%, 1,00 - 1,00)
4 cámaras y tractos de salida o 4 cámaras y 3VT	0,65 (IC 95%, 0,61 – 0,69)	1,00 (IC 95%, 1,00 – 1,00)
Ecocardiografía extendida	0,89 (IC 95%, 0,87 – 0,90)	1,00 (IC 95%, 1,00 – 1,00)
STIC (Spatio-temporal Image Correlation)	0,90 (IC 95%, 0,87 – 0,93)	0,92 (IC 95%, 0,90 – 0,94)

Según el metaanálisis de Li *et al.*²² las áreas bajo la curva ROC (receiver operating characteristic curves) fueron superiores al 0,99 para todos los grupos de datos, lo que demuestra una alta precisión diagnóstica. Para el STIC, el área bajo la curva ROC fue 0,97. Estos resultados representan una buena eficacia diagnóstica en la identificación de

cardiopatías congénitas fetales, independientemente de la muestra de origen y las variaciones en la metodología.

Para investigar potenciales variaciones de la sensibilidad y especificidad entre los 5 protocolos ecográficos realizaron un análisis adicional cuyos resultados sugieren que la utilización de 3 cortes ecográficos proporcionaría una sensibilidad satisfactoria²². La introducción de más cortes puede proporcionar más información sobre el corazón fetal, no obstante, para el examen rutinario del corazón en gestaciones de bajo riesgo, la visualización de los cortes de 4 cámaras, tractos de salida y tres vasos-tráquea con imágenes de alta calidad puede lograr unos niveles estables de precisión diagnóstica. Sin embargo, una vez el feto ha sido identificado como afecto de una cardiopatía, la exploración extendida y el STIC pueden resultar útiles para proporcionar más información, especialmente en cardiopatías complejas²².

ALEESCA como herramienta diagnóstica

Nuestro trabajo se ha diseñado con el fin de analizar la reproducibilidad de ALEESCA como protocolo de estudio cardiovascular fetal y su factibilidad en términos de aplicación clínica. La evaluación de la patología encontrada y la estimación de la utilidad clínica de ALEESCA como prueba diagnóstica no forman parte de los objetivos principales del estudio. Sin embargo, a la vista de los resultados favorables en los dos puntos anteriores, ha sido nuestro deseo realizar una aproximación a la posible utilidad de este algoritmo con finalidad diagnóstica. De esta forma, podemos generar nuevas hipótesis y vías de investigación (¿es ALEESCA es un protocolo válido para la detección de defectos cardiovasculares fetales?).

Como se ha visto anteriormente, los protocolos con cortes ecográficos axiales han ido ampliándose desde la exploración de cuatro cámaras hasta las recomendaciones actuales²¹.

Al tiempo de diseñar este estudio, las guías de la ISUOG para el screening de cardiopatías

constaban sólo de 4 cortes axiales²⁰, situación que se mantuvo hasta 2013 en que la actualización de dichas guías ha señalado la importancia de añadir el corte de 3VT²¹. Con esta reflexión queremos subrayar la idea de que, poco a poco se han ido ampliando las áreas de exploración fetal con la adición de cortes axiales, una vez superadas las primeras limitaciones y curvas de aprendizaje, por lo que la propuesta de un protocolo más amplio, como ALEESCA, no se escapa de la línea de trabajo actual. El mejor protocolo de estudio aún está por determinar.

Esta Memoria propone un acercamiento al diagnóstico prenatal de la *patología cardiovascular* en su conjunto, no sólo de las cardiopatías congénitas. Hasta ahora, ningún otro trabajo ha abordado el tema desde esta perspectiva. En los últimos bloques de esta Memoria hemos trazado unas pinceladas de la que podría ser la utilidad clínica de ALEESCA, aplicado tanto en población de bajo riesgo como tras el diagnóstico de defectos cardiovasculares. Datos más concluyentes sobre su utilidad como método diagnóstico están aún por investigar.

6.6. PROPUESTAS CLÍNICAS PARA EL USO DE ALEESCA EN LA PRÁCTICA

CLÍNICA

Tras analizar los resultados obtenidos en esta Memoria, así como después del seguimiento de la literatura actual (Anexo 3), la aplicación de ALEESCA en la práctica clínica sería ventajosa para:

1. La principal utilidad clínica de ALEESCA reside en su utilización como herramienta de detección de anomalías cardiovasculares fetales en segundo trimestre de la gestación, como sustituto del protocolo de estudio convencional, en Unidades de Diagnóstico Prenatal en población de riesgo
2. Tal y como hemos demostrado, ALEESCA puede emplearse ALEESCA para la exploración diagnóstica en casos de patología ya detectada, lo que podría contribuir a mejorar el diagnóstico y manejo de los casos.
3. La aplicación de ALEESCA proporciona una visión casi completa del sistema cardiovascular fetal en su conjunto y un mejor entendimiento de los procesos patológicos que lo afectan. Introduce cortes en otros niveles en una misma exploración, implicando órganos como el hígado y el timo y áreas como la de los troncos supraaórticos, todas ellas relacionadas de forma directa o indirecta con el sistema cardiovascular.
4. ALEESCA permite realizar el diagnóstico de anomalías, la confirmación de los defectos ya detectados, así como la complementación e integración de los hallazgos relativos al sistema cardiovascular fetal, sin aumentar el tiempo de exploración.
5. La utilización de cortes axiales durante a aplicación de ALEESCA, cortes que son habituales en la práctica, facilita la curva de aprendizaje y su aplicación clínica.

6.7. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Con la intención de poder analizar de forma crítica los posibles sesgos, voluntarios o involuntarios, que se han puesto de manifiesto en el trabajo y a modo de resumir los mismos y de plantear mejoras en el enfoque de esta Memoria, comentamos que:

- Las exploraciones ecográficas son operador-dependientes y tanto la visualización como la detección de anomalías se pueden ver afectadas en función de la curva de aprendizaje y de la experiencia del operador.
- La reproducibilidad interobservador no se ha estudiado comparando dos operadores con el mismo nivel de experiencia. Tal y como se ha visto previamente, esta reproducibilidad se ha evaluado considerando dos operadores con distinto nivel, lo que puede afectar a los resultados.
- El Corte VIII o Corte del Thy-Box es el que ha supuesto mayores limitaciones, con menor porcentaje de visualización, mayor tiempo consumido y dificultades en la estimación de sus diámetros. Por estos motivos, podría considerarse su supresión dentro del algoritmo sustituyendo la evaluación ecográfica del timo por alguna otra de las metodologías disponibles.
- Al cierre del estudio, no se han detectado otras anomalías en los recién nacidos evaluados mediante ALEESCA. No obstante, existe la posibilidad de que algunos defectos se presenten de forma tardía y sean diagnosticados fuera del seguimiento de este estudio.
- Dado que se trata de un estudio observacional donde muchas variables fueron recogidas en el contexto de una asistencia clínica, el seguimiento de las pacientes y la recogida de los datos perinatales han podido verse limitados cuando el parto no fue atendido en nuestro centro. En estos casos hemos contactado con la paciente

vía telefónica, pudiendo incurrir en un sesgo de información para las variables así obtenidas. Sin embargo, este sesgo sería no diferencial, de manera que los errores habrían tenido una dirección y magnitud independiente del resultado clínico, por lo que no invalidaría la significación y relevancia de las variables.

6.8. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Muchas de las consideraciones que vamos a describir a continuación pueden ser obtenidas a partir de las propias limitaciones que describimos previamente, a pesar de ello queremos descartar que:

1. Sería interesante el diseño de un estudio que permitiera la aplicación de ALEESCA como metodología de **cribado** de patología cardiovascular congénita en el conjunto de la población de bajo riesgo, dada la necesidad de incorporar más cortes.
2. De forma similar, resultaría de interés su aplicación, no sólo como método de cribado sino para la evaluación diagnóstica en casos de patología ya conocidos. Y si fuera posible determinar en qué medida la aplicación de ALEESCA contribuye al mejor conocimiento y manejo de la patología cardiovascular.
3. La aplicación de ALEESCA en cada uno de sus cortes podría permitir trazar una descriptiva de las patologías más comunes a diferentes niveles de sistema cardiovascular fetal, ya que sistematiza la exploración.
4. Puede incorporarse como décimo corte la evaluación de las arterias umbilicales fetales. Esto permitiría incluir la región baja del abdomen fetal en la exploración y dejar prácticamente completada la evaluación del sistema cardiovascular fetal. Si bien supondría un aumento del área de exploración y del tiempo de exploración, por lo que su rentabilidad como décimo corte tendría que determinarse. Sería posible igualmente sustituir el corte del Thy-Box por este último, dadas las limitaciones que el Corte VIII presenta y estudiar los resultados de ALEESCA tras esta variación metodológica.
5. Pueden diseñarse sistemas automáticos de adquisición de imágenes ecográficas que permitan la evaluación off-line de las imágenes de forma similar al STIC actual.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. ALEESCA es una metodología reproducible de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal entre la 19 y 22 semanas de gestación.
2. ALEESCA es una metodología factible de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal entre la 19 y 22 semanas de gestación.
3. La utilización de ALEESCA de forma sistemática permite diagnosticar anomalías cardiovasculares fetales ya que amplía con cortes adicionales las metodologías de estudio actualmente vigentes, incluyendo las áreas del territorio hepático, el timo y los vasos supraaórticos.
4. La utilización de ALEESCA de forma sistemática permite confirmar los hallazgos patológicos cardiovasculares detectados mediante otros protocolos.
5. La utilización de ALEESCA de forma sistemática permite complementar los hallazgos patológicos iniciales con una visión global de sistema cardiovascular fetal e incorporar nueva patología no diagnosticada procedente de las áreas que no forman parte del estudio ecocardiográfico actual.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN A LA PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN A LA PACIENTE

APLICACIÓN DE UN ALGORITMO DE EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR FETAL MEDIANTE CORTES AXIALES (ALEESCA)

La exploración del sistema cardiovascular del feto mediante ecografía a lo largo del embarazo es una herramienta útil y segura para facilitar el diagnóstico de anomalías que afecten a estos órganos. El diagnóstico prenatal de alteraciones cardiovasculares fetales es relevante ya que puede modificar el seguimiento del embarazo y permite planificar el futuro tratamiento del recién nacido.

Actualmente ya existen protocolos de exploración del corazón fetal, sin embargo, en este estudio se pretende ampliar el territorio cardiovascular explorado hacia otras áreas del abdomen y del tórax del feto.

El procedimiento de exploración ecográfica que se realiza en este estudio es similar a una exploración convencional aunque haciendo mayor hincapié en la anatomía cardiovascular del feto. Las técnicas ecográficas utilizadas (ecografía bidimensional y Doppler color) han demostrado su seguridad tanto para la madre como para feto, por lo que no afectan negativamente al desarrollo del embarazo.

La exploración que se realiza en el estudio se incorporará a la exploración convencional que corresponde en su caso en función de la edad gestacional y en ningún caso supone un detrimento de la misma sino una evaluación complementaria. En este sentido puede incrementar levemente el tiempo de exploración, como único inconveniente.

Será necesario e imprescindible que contactemos con usted más adelante para preguntarle sobre su evolución o la de su hijo.

La participación en el estudio tiene carácter voluntario, pudiendo retirarse del mismo en cualquier momento, sin perjuicio alguno para su asistencia médica. Además, dado que el estudio que se plantea se realiza para investigar futuras herramientas en la asistencia clínica, dicha información no será prioritaria para la toma de decisiones en cuanto a la atención de su embarazo actual.

Si durante el transcurso del estudio se obtuvieran nuevos datos sobre otros estudios diagnósticos, será informada para que pueda tomar las decisiones que crea convenientes.

Los datos del estudio son confidenciales, y sólo tendrán acceso a ellas los investigadores y el personal encargado de garantizar la calidad de los datos y el análisis de los mismos. Los nombres de los participantes no aparecerán en ninguna información ni publicación sobre el estudio. Su información personal no estará disponible al público, cumpliendo lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de Carácter Personal.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO APLICACIÓN DE UN ALGORITMO DE EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR FETAL MEDIANTE CORTES AXIALES (ALEESCA)

Conozco y entiendo el procedimiento de investigación descrito en esta hoja de información, de la cual tengo una copia.

Me han aclarado las dudas que he planteado en el momento de ser informada de forma satisfactoria. He sido informada también de las alternativas a la participación en el estudio. Se me han explicado los posibles riesgos y beneficios que puedo obtener con la participación en el mismo. Me han asegurado que la información que se recoja sobre mi hijo o sobre mí es confidencial, y no será utilizada para otros fines sin mi permiso.

Entiendo que puedo abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afectase a la calidad de la asistencia médica de mi embarazo.

De esta forma consiento participar en el estudio “Aplicación de un algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal mediante cortes axiales (ALEESCA)”.

----- Nombre y apellidos de la paciente	----- Firma
----- Nombre y apellidos del testigo	----- Firma
----- Nombre, apellidos y número de colegiado del médico	----- Firma
Número de teléfono de la persona con quien se puede contactar para el estudio:	
FECHA Y LUGAR DEL ESTUDIO:	

ANEXO 2. PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS

**ESTUDIO SOBRE EL PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN SISTEMÁTICA ECOGRÁFICA
 MEDIANTE CORTES AXIALES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR FETAL (ALEESCA)**
 PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS

NHC _____

Nº DE CASO _____

 Caso extrahospitalario ☐ Caso fuera de periodo ☐ Gestación gemelar ☐

DATOS GESTACIÓN			
Edad materna		FUR	
Peso / Talla	_____ kg / _____ m	Indicación eco hospital	<input type="checkbox"/> Control 1º T normal <input type="checkbox"/> Control 1º T anormal <input type="checkbox"/> Amniocentesis <input type="checkbox"/> Control 2º T normal <input type="checkbox"/> Control 2º T anormal <input type="checkbox"/> Otras.....
Alteración uterina	SI / NO 1. Miomas 2. Malformación uterina 3. Otros.....	Amniocentesis Indicaciones Resultado	SI / NO 1. Edad materna 2. IR alto (_____) 3. Marcadores 1ºT 4. Antec hijo previo 5. Otros.....
Ecocardiografía	SI / NO		
Indicación ecocardio	Maternas <input type="checkbox"/> Anteced fam CHD <input type="checkbox"/> Hijo previo CHD <input type="checkbox"/> DM tipo I <input type="checkbox"/> Fenilcetonuria <input type="checkbox"/> Infección <input type="checkbox"/> Ac anti-Ro/anti-La <input type="checkbox"/> Teratógenos* <input type="checkbox"/> Otras.....	Fetales <input type="checkbox"/> TN elevada <input type="checkbox"/> DV anormal <input type="checkbox"/> Insuficiencia tricuspídea <input type="checkbox"/> Screening cardiaco anormal <input type="checkbox"/> Anomalías extracardiacas <input type="checkbox"/> Cariotipo anormal <input type="checkbox"/> Hydrops <input type="checkbox"/> Derrame pleural/ascitis <input type="checkbox"/> Disritmia <input type="checkbox"/> Otras.....	
Resultado ecocardio	Normal / Anormal	*Teratógenos	SI / NO
Hallazgos			1. Retinoides 2. Fenitoína 3. Carbamazepina 4. Litio 5. Ac valproico 6. Paroxetina 7. Otros.....

DATOS ECOGRAFÍA			
Fecha de ecografía		Edad gestacional	Sem Días
Situación fetal	<input type="checkbox"/> Longitudinal <input type="checkbox"/> Transversa <input type="checkbox"/> Oblicua	Biometrías (mm)	DBP _____ CA _____ LF _____ PFE _____
Presentación fetal	<input type="checkbox"/> Cefálica <input type="checkbox"/> Podálica <input type="checkbox"/> Otra.....	Tiempo estimado exploración (min)	Observador 1/Observ 2
Posición fetal	<input type="checkbox"/> Dorso ant <input type="checkbox"/> Dorso post <input type="checkbox"/> Lateral izqdo <input type="checkbox"/> Lateral dcho	Anomalía malformativa	_____
Sexo fetal	Masculino/Femenino	Ecógrafo	Voluson / Aplio

	Visualización	Normalidad	Precisó Técnica complementaria	Peculiaridades
Corte 1- S. Portal	SI / NO	SI / NO	Doppler/Longitudinal	X T H
Corte 2- DV	SI / NO	SI / NO	Doppler/Longitudinal	
Corte 3- VSH	SI / NO	SI / NO	Doppler/Longitudinal	
Corte 4- 4 cámaras	SI / NO	SI / NO	Doppler/Longitudinal	
Corte 5- Aorta	SI / NO	SI / NO	Doppler/Longitudinal	
Corte 6- Pulm	SI / NO	SI / NO	Doppler/Longitudinal	
Corte 7- 3VT	SI / NO	SI / NO	Doppler/Longitudinal	
Corte 8- Thy-box	SI / NO	SI / NO	Doppler/Longitudinal	Medidas AP x T
Corte 9- ASubclav	SI / NO	SI / NO	Doppler/Longitudinal	

Comentarios ecografía:

DATOS PERINATALES	
Fecha de parto	
Peso RN	_____ g
Apgar 1/5	_____ / _____
Ph arterial cordón	
Tipo parto	<input type="checkbox"/> Vaginal <input type="checkbox"/> Cesárea
Indicación cesárea	
Ingreso en Neo	SI / NO
Causa ingreso	
Confirmación dx	SI / NO

- ☐ No recogida de datos a pesar de cumplir criterios de inclusión

Motivos:

ANEXO 3. TABLAS RESUMEN DE LA PATOLOGÍA DIAGNOSTICADA MEDIANTE ALEESCA EN RELACIÓN A OTRAS SERIES PUBLICADAS

Tabla 40. Anomalías más comunes del sistema venoso hepático fetal en esta Memoria y en relación a otras series publicadas. Cortes ALEESCA I-III.

Anomalia	Autores	N de casos	Anomalías detectadas	Conclusiones
Persistencia vena umbilical derecha (PVUD)	Hill <i>et al.</i> 1994 ¹¹⁷	33 casos	27 (80,8%) aislados 6 (18,2%) anomalías asociadas	Su detección debe seguirse de exploración fetal exhaustiva y ecocardiografía
	Shen <i>et al.</i> 1996 ¹¹⁸	8 casos	7 (87,5%) aislados 1 (12,5%) anomalías asociadas	Búsqueda exhaustiva de otras malformaciones
	Achiron <i>et al.</i> 2000 ¹¹⁵	19 fetos con anomalías venosas	10 (52,6%) anomalías vasos umbilicales 7 casos PVUD 100% supervivencia y normalidad evolutiva	Las anomalías de las venas umbilicales son las más frecuentes en la patología venosa hepática fetal
	Blazer <i>et al.</i> 2000 ¹¹⁶	69 casos	60 (91%) aislados 9 (9%) anomalías asociadas	Variante anatómica común con resultados favorables
	Wolman <i>et al.</i> 2002 ¹²⁰	8950 fetos bajo riesgo 17 casos	13 (76,4%) aislados 4 (23,5%) anomalías asociadas	Aislada, buen pronóstico Ecografía detallada y ecocardiografía
	Weichert <i>et al.</i> 2011 ¹¹⁹	39 casos	29 (74,3%) aislados 10(25,6%) anomalías asociadas	Aislados se acompañan de buen pronóstico
	Martínez <i>et al.</i> 2013 ¹²¹	20426 fetos 22 casos	13 (59,1%) aislados 9 (40,9%) anomalías asociadas	Exploración fetal exhaustiva y ecocardiografía. Baja asociación cromosomopatía
	ALEESCA	12 casos	10 (83%) aislados 2 defectos cardiovasculares	La PVUD aislada es la anomalía venosa fetal más frecuente
Variz de vena umbilical	Rahemtulla <i>h et al.</i> 2001 ¹²³	23 casos	34,7% anomalías asociadas 4% aneuploidías	Frecuentes anomalías asociadas. Precisa exploración y ecocardiografía
	Fung <i>et al.</i> 2005 ¹²²	13 casos	15.3% anomalías asociadas 7,6% aneuploidías 2 muertes intrauterinas	Frecuentes anomalías fetales y complicaciones Seguimiento con Doppler
	Byers <i>et al.</i> 2009 ¹⁶¹	52 casos	29% anomalías asociadas 6% aneuploidías 1 muerte intrauterina	Pronóstico favorable Evaluación fetal exhaustiva
	Mankuta <i>et al.</i> 2011 ¹²⁵	20 casos	100% aislados No muertes fetales intrauterinas	En varices aisladas el pronóstico es bueno
	Bas-Lando <i>et al.</i> 2013 ¹²⁶	24 casos	100% aislados No muertes intrauterinas	Aisladas, buen pronóstico Seguimiento sin inducción pretérmino

	Navarro <i>et al.</i> 2013 ¹²⁴	14 casos	35% anomalías asociadas No muertes intrauterinas ni defectos cromosómicos	Las formas aisladas tienen buen pronóstico
	ALEESCA	2 casos	No anomalías asociadas	Buen pronóstico en casos aislados

Tabla 41. Anomalías más comunes del corte de tres vasos tráquea en nuestro estudio y en relación a otras series publicadas. Corte ALEESCA VII.

Anomalía	Autores	Número de casos	Anomalías detectadas	Conclusiones
Persistencia de vena cava superior izquierda (PVCSI)	Berg <i>et al.</i> 2006 ¹³³	82 casos	45% síndromes de heterotaxia 23% cardiopatías asociadas 7% anomalías extracardiacas CC más frecuentes: defectos septo ventricular y coartación aorta	El pronóstico depende de la cardiopatía asociada
	Galindo <i>et al.</i> 2007 ¹³⁷	10 / 5233 casos sin CC (0,2%) 44 / 504 casos con CC (9%)	41% de síndromes de heterotaxia en caso de CC y PVCSI CC más frecuentes: obstrucción TSVI y anomalías conotruncuales 50% anomalías extracardiacas	La PVCSI está asociada con CC El pronóstico depende de la cardiopatía
	ALEESCA	7 / 45 casos de CC (15,5%)	28,5% cardiopatías asociadas	Los casos aislados presentaron buen pronóstico
Arco aórtico derecho (AAD)	Berg <i>et al.</i> 2006 ¹³⁹	71 casos de AAD o doble arco aórtico	37% AAD con ASIA (77% aislados) 32% AAD en espejo (100% con CC) 28% Tipo desconocido (95% asociaban sd. heterotaxia) 3% Doble arco aórtico	Asociación con CC, defectos extracardiacos, sd. de heterotaxia y microdelección 22q11
	Zidere <i>et al.</i> 2006 ¹⁴¹	75 casos	1/3 aislados y 50% con CC Alteraciones cromosómicas son más comunes en casos con CC	Detección de microdelección 22q11 en casos con CC
	Galindo <i>et al.</i> 2009 ¹⁴⁰	48 casos	31,2% AAD con ASIA 62,2% AAD en espejo 6,2% Doble arco aórtico 89% de los casos que forman anillo vascular no presentan CC 97% de los casos con AAD en espejo presentan CC y el 17% anomalías cromosómicas	El pronóstico depende de las CC asociadas
	ALEESCA	2 casos	2 casos aislados	

Truncus arterioso	Swanson <i>et al.</i> 2009 ¹⁶²	136 casos pre y postnatal	32% diagnóstico prenatal 68% muerte antenatal (espontánea o terminación) 11% de los RN mueren antes de cirugía y 24% en postoperatorio	Diagnóstico prenatal asociado con una reparación temprana pero no con mayor supervivencia neonatal
	Galindo <i>et al.</i> 2009 ¹³⁰	14 casos con diagnóstico prenatal	78,5% de precisión diagnóstica 53,8% anomalías asociadas Supervivencia global 66,7% en aislados vs 37,5% con anomalías asociadas	La evaluación ecográfica del TSVD y ramas pulmonares es difícil. Ecocardiografía seriada
	ALEESCA	5 casos	40% anomalías asociadas, entre ellas una trisomía 13 y un síndrome de heterotaxia	
Arteria subclavia derecha aberrante	Ver Tablas 45 y 46 más adelante			
ASIA, arteria subclavia izquierda aberrante; CC, cardiopatía congénita; RN, recién nacido; TSVD, tracto de salida ventrículo derecho; TSVI, tracto de salida ventrículo izquierdo				

Tabla 42. Distribución de los tipos de defectos más comunes del corte de tres vasos tráquea según las series publicadas. Corte ALEESCA VII.

Autores	Número de casos	Anomalías detectadas	N (%)	Conclusiones
Viñals et al. 2003¹⁰⁶	34 casos de cardiopatía con corte 3VT anormal	<u>1. Alteración del tamaño de los vasos</u> Coartación de aorta Vena cava inferior interrumpida Ventrículo izquierdo hipoplásico Displasia válvula tricúspide Otros <u>2. Alteración del número</u> Transposición de grandes arterias Truncus Persistencia vena cava superior izqda. <u>3. Alteración de la disposición</u> Ventrículo derecho de doble salida Transposición corregida grandes arterias	20 (27) 5 (14,7) 4 (11,7) 3 (8,8) 3 (8,8) 5 6 (17,6) 2 (5,8) 2 (5,8) 2 (5,8) 3 (8,8) 2 (5,8) 1 (2,9)	3VT es un método fiable para detectar anomalías del mediastino superior
Tongsong et al. 2010¹³⁸	106 fetos con CC	75 (70,8%) casos anomalías en 3VT <u>1. Alteración del tamaño de los vasos</u> Ventrículo izquierdo hipoplásico Tetralogía de Fallot Coartación de aorta/ estenosis crítica Anomalía de Ebstein Otros <u>2. Alteración del número</u> Transposición de grandes arterias Truncus Persistencia vena cava superior izqda. Otros <u>3. Alteración de la disposición</u> Ventrículo derecho de doble salida Transposición corregida grandes arterias Otros	52 (69,3) 10 (13,3) 10 (13,3) 5 (6,7) 5 (6,7) 22 (29,3) 13 (17,3) 5 (6,7) 3 (4) 2 (2,7) 3 (4) 28 (37,3) 8 (10,7) 5 (6,7) 15 (20)	El 3VT tiene una alta tasa de detección de defectos que sugieren la presencia de CC
ALEESCA	67 fetos con anomalías cardiovasculares	32 (47,7%) casos anomalías en 3VT <u>1. Alteración del tamaño de los vasos</u> Ventrículo izquierdo hipoplásico	17 (53,1) 4 (12,5)	El corte de 3VT mejora la tasa de detección de

		Tetralogía de Fallot	3 (9,3)	cardiopatías con respecto al corte de cuatro cámaras
		2. <u>Alteración del número</u>	17 (58,6)	
		Persistencia vena cava superior izqda.	7 (21,8)	
		Transposición de grandes arterias	3 (9,3)	
		Truncus	5 (15,6)	
		3. <u>Alteración de la disposición</u>	2 (6,2)	
		Arco aórtico derecho	2 (6,2)	
	3VT, tres vasos-tráquea; CC, cardiopatía congénita			

Tabla 43. Anomalías relacionadas con la vena innominada en el Corte VIII de ALEESCA (Thy-Box) en relación a otras series.

Anomalía	Autores	Número de casos	Conclusiones
Innominada intratímica	Sinkovskaya et al. 2012 ⁹⁰	6 casos	El trayecto intratímico no está asociado con defectos cardíacos ni extracardíacos
	ALEESCA	1 caso	No otras anomalías asociadas
Ausencia de vena innominada	Sinkovskaya et al. 2012 ⁹⁰	91 fetos alteraciones v. innominada	68 casos de PVCSI con ausencia de vena innominada
	ALEESCA	7 casos de PVCSI	Todos los casos con PVCSI presentaban ausencia de vena innominada

Tabla 44. Hallazgos del corte VIII: Hipoplasia tímica en la literatura en relación a la a distintas condiciones patológicas. Corte VIII de ALEESCA: Thy-Box.

Aplasia/hipoplasia timo				
Anomalia	Autores	Número de casos	Método de medida	Conclusiones
Cardiopatías congénitas	Chaoui <i>et al.</i> 2002 ¹⁰⁸	149 fetos con CC (76 conotruncales)	Cualitativo: presencia, ausencia o hipoplasia	Hipoplasia tímica es más sensible y específica para del.22q11 que el tipo de CC
	Li <i>et al.</i> 2011 ⁵⁴	306 gestaciones 288 normales 18 CC	2D: diámetros (AP, T, SI), área transversa 3D: volumen	El volumen tímico es menor en fetos con CC
	Chaoui <i>et al.</i> 2011 ⁵⁹	302 fetos normales 90 CC del.22q11 - 20 CC del.22q11 +	Ratio Timo-Tórax (TTR)	Fetos con CC y del.22q11 presentan TTR < que fetos con CC sin delección y fetos normales
	Bataeva <i>et al.</i> 2013 ¹⁰⁹	55 fetos normales 18 CC del.22q11 +	Ratio Timo-Tórax (TTR)	Fetos con CC +/- del.22q11 presentan TTR < que fetos normales
Crecimiento intrauterino retardado	Cromi <i>et al.</i> 2009 ¹⁴³	60 normales 60 CIR	Perímetro tímico	Perímetro menor en fetos CIR
	Olearo <i>et al.</i> 2012 ¹⁴⁷	63 fetos 36 controles 27 BPEG	Volumen 3D	Volumen menor en fetos CIR con Doppler umbilical anormal
Síndrome de Down	De León-Luis <i>et al.</i> 2011 ⁵²	874 fetos normales 12 Sd. Down	Diámetro transverso y perímetro	2/3 fetos con Sd. Down presentan hipoplasia tímica
	Karl <i>et al.</i> 2012 ¹⁴⁶	65 trisomías (21, 18, 13)	Ratio Timo-Tórax (TTR)	La hipoplasia tímica se asocia a trisomía 21 y 18
Preeclampsia	Eviston <i>et al.</i> 2012 ¹⁴⁵	120 fetos normales 53 preeclampsia	Diámetro transverso	Diámetro menor en preeclampsia
Corioamnionitis y respuesta inflamatoria fetal	Di Naro <i>et al.</i> 2006 ¹⁴⁴	31 APP con membranas íntegras	Perímetro tímico	La involución tímica en parto pretérmino se asocia a funisitis y Sd. Respuesta inflamatoria fetal
	Yinon <i>et al.</i> 2007 ¹⁵⁸	21 RPM <35 sem	Perímetro tímico	Perímetro menor en RPM y corioamnionitis
	Santolaya-Forgas <i>et al.</i>	29 RPM < 34 sem	Diámetro transverso y perímetro tímico	La reducción de ambos parámetros se

	2008 ¹⁵⁷			correlaciona con infección intrauterina
	Musilova <i>et al.</i> 2013 ¹⁵⁶	216 RPM	Diámetro transverso	La hipoplasia tímica es un indicador de corioamnionitis y funisitis fetales
Diabetes Mellitus	De León-Luis <i>et al.</i> 2009 ⁵⁰	150 pacientes 100 controles 50 DMID	Diámetro transverso	El diámetro es menor en pacientes con DM insulino dependiente
Infección por VIH	De León-Luis <i>et al.</i> 2009 ⁵⁶	45 pacientes 30 controles 15 fetos de madre HIV+	Diámetro transverso	La involución tímica fetal puede ocurrir en respuesta a triple terapia antirretroviral en madres con VIH +
	ALEESCA	184 fetos normales 45 CC	Diámetros Thy-box	La hipoplasia tímica fue 4 veces más frecuente en los casos de CC

AP, anteroposterior; APP, amenaza de parto pretérmino; CC, cardiopatía congénita; CIR, crecimiento intrauterino retardado; DMID, diabetes mellitus insulino dependiente; RPM, rotura prematura de membranas; SI, superoinferior; T, transverso.

Tabla 45. Relación de la arteria subclavia derecha aberrante (ASDA) en segundo trimestre con las aneuploidías, según las distintas series. Corte IX de ALEESCA: arterias subclavias.

Autores	EG (sem)	Prevalencia ASDA (%)	Prevalencia Sd. Down (%)	ASDA aislado (%)	Sensibilidad (%)	CPP de ASDA
Estudios poblacionales						
Chaoui <i>et al.</i> 2005 ⁹⁷	15-34	14/908 (1,5)	No consta	No consta	NC	NC
Borenstein <i>et al.</i> 2008 ⁹¹	16-24	4/183 (2,1)	3/183 (1,6)	No consta	1/3 (33,3)	59
Zalel <i>et al.</i> 2008 ⁹⁵	13-26	13/924 (1,4)	8/924 (0,9)	6/13 (46)	3/8 (37,5)	26,6
Entezami <i>et al.</i> 2009 ¹⁶³	13-36	125/7773 (1,6)	No consta	78/125 (62)	NC	NC
Borenstein <i>et al.</i> 2010 ⁹²	16-23+6	43/2670 (1,6)	28/2670 (1)	No consta	8/28 (28,6)	24,1
Gul <i>et al.</i> 2012 ¹¹²	17-33	17/4125 (0,4)	No consta	9/17 (53)	NC	NC
Willruth <i>et al.</i> 2012 ⁹³	16-28	14/1337 (1,05)	11/1337 (0,8)	9/14 (64,2)	1/11 (9)	11,5
Rembouskos <i>et al.</i> 2012 ⁹⁸	1° trim-24	89/6219 (1,4)	No consta	20/89 (22,5)	NC	NC
Yazicioglu <i>et al.</i> 2013 ⁹⁴	2° trim	23/2081 (1,1)	20/2081 (1)	9/23 (39)	7/20 (35)	45
ALEESCA	12-40	5/490 (1)	3/490 (0,6)	4/5 (80)	NC	NC
Series de casos						
Chaoui <i>et al.</i> 2005 ⁶⁰	18-33	-	14 casos	1/5 (20)	5/14 (35,7)	-
Chaoui <i>et al.</i> 2006 ¹⁶⁴	No consta	-	14 casos	0/16 (0)	4/14 (28,5)	-
Chaoui <i>et al.</i> 2009 ¹⁶⁵	11-40	-	66 casos	No consta	13/66 (19,7)	-
Paladini <i>et al.</i> 2012 ⁸⁰	15-30	-	106 casos	8/27 (29,6)	27/106 (25,4)	-
CCP, cociente de probabilidad positivo; EG, edad gestacional; NC, no calculable						

Tabla 46. Relación de la arteria subclavia derecha aberrante (ASDA) en segundo trimestre con las cardiopatías congénitas, según las distintas series. Corte IX de ALEESCA: arterias subclavias.

Autores	EG (sem)	Prevalencia ASDA (%)	Prevalencia Cardiopatías (%)	Sensibilidad (%)	VPP (%)
Borenstein <i>et al.</i> 2008 ⁹¹	16-24	4/183 (2,1)	8/183 (4,3)	0/8 (0)	0/4 (0)
Borenstein <i>et al.</i> 2010 ⁹²	16-23+6	43/2670 (1,6)	120/2670 (4,5)	7/120 (5,8)	7/43 (16)
Gul <i>et al.</i> 2012 ¹¹²	17-33	17/4125 (0,4)	No consta	NC	4/17 (23,5)
Willruth <i>et al.</i> 2012 ⁹³	16-28	14/1337 (1,05)	49/1337 (3,6)	2/49 (4,1)	2/14 (14,2)
Yazicioglu <i>et al.</i> 2013 ⁹⁴	2º trim	23/2081 (1,1)	92/2081 (4,4)	4/92 (4,3)	7/23 (30,4)
ALEESCA	12-40	5/490 (1)	45/490 (9,1)	1/45 (2,2)	1/5 (20)
EG, edad gestacional; VPP, valor predictivo positivo					

9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA

9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA

9.1. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN FINANCIADOS

Título	Valor predictivo del tamaño tímico fetal en el desarrollo del Síndrome de Respuesta Inflamatoria fetal asociado a la prematuridad
Investigador principal	Juan De León-Luis. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.
Organismo Financiador	<i>Fondo de Investigaciones Sanitarias. Madrid. España.</i>
Nº Expediente	PI081712
Duración	48 meses

9.2. PUBLICACIONES INTERNACIONALES

Título	Coronal view as a complementary ultrasound approach for prenatal diagnosis of fetal aberrant right subclavian artery.
Autores	León-Luis J, Bravo C, Gámez F, Ortiz-Quintana L.
Revista	<i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2012; 40: 370-371.

Título	Prenatal aberrant right subclavian artery: a hereditary malformation.
Autores	Bravo C, Gámez F, Pintado P, Pérez R, Aguarón A, De León-Luis J.
Revista	<i>J Ultrasound Med.</i> 2012 May; 31(5):813-5.

Título	Prenatal diagnosis of an isolated aberrant right subclavian artery.
Autores	C. Bravo Arribas, F. Gámez Alderete, R. Pérez Fernández-Pacheco, L. Ortiz-Quintana and J. De León-Luis.
Revista	<i>Ginecol Obstet Mex</i> 2012; 80: 425-429.

Título	Neonatal magnetic resonance imaging as a complementary technique after prenatal diagnosis of aberrant right subclavian artery.
Autores	Coral Bravo Arribas, Yolanda Ruiz, Luis Ortiz, Francisco Gámez Alderete, Juan De León-Luis.

Revista	<i>J Ultrasound Med</i> 2013; 32 (4): 721-724.
----------------	--

Título	Prenatal diagnosis of Potocki-Lupski syndrome in a fetus with hypoplastic left heart and aberrant right subclavian artery.
Autores	Coral Bravo, Francisco Gámez, Ricardo Pérez, Ángel Aguarón, Juan De León-Luis.
Revista	<i>Journal of Perinatology</i> 2013; 33(5):394-6.

Título	Prenatal diagnosis of Type II single umbilical artery (persistent vitelline artery) in a normal fetus.
Autores	Gámez F, De León-Luis J, Bravo C, Pintado P, Ruiz Y, Palomo S, Pérez R, Ortiz-Quintana L.
Revista	<i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2013; 41(5):593-4.

Título	Perinatal outcome after ultrasound prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein.
Autores	Raquel Martínez, Francisco Gámez, Coral Bravo, Pilar Sánchez, Carmen Orizales, Luis Ortiz, Juan de León-Luis.
Revista	<i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2013;168(1):36-9.

Título	Fetal magnetic resonance imaging as a complementary technique after prenatal diagnosis of persistent vitelline artery in an otherwise normal fetus.
Autores	Bravo C, De León-Luis J, Gámez F, Ruiz Y, Pintado P, Pérez R and Ortiz-Quintana L.
Revista	<i>Journal of Magnetic Resonance Imaging.</i> 2013 Jul 8. doi: 10.1002/jmri.24214.

Título	Resultados perinatales tras diagnóstico ecográfico prenatal de variz de la vena umbilical intra-abdominal.
Autores	Teresa Navarro González, Coral Bravo Arribas, Ricardo Pérez Fernández-Pacheco, Francisco Gámez Alderete, Juan De León-Luis.
Revista	<i>Ginecol Obstet Mex</i> 2013; 81(3):140-5.

9.3. PUBLICACIONES NACIONALES

Título	Visualización ecográfica y diagnóstico prenatal del arco aórtico derecho.
Autores	Raquel Moreno Molina, Coral Bravo Arribas, Mar Muñoz-Chápuli Gutiérrez, Francisco Gámez Alderete, Eugenia Antolín Alvarado, Juan De León-Luis.
Revista	<i>Diagnóstico Prenatal</i> 2013; 24:32-5.

9.4. COMUNICACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES

Congreso	21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Los Ángeles, EEUU. 18-22 septiembre de 2011.
Autores	C. Bravo, L. Santolaya-Forgas, F. Gamez, P. Pintado, J.L. Santolaya, R. Pérez, L. Ortiz-Quintana, J. De Leon-Luis.
Título	A study to determine the clinical utility of fetal right-subclavian-artery evaluation.

Congreso	21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Los Ángeles, EEUU. 18-22 septiembre de 2011.
Autores	J. De León-Luis, F. Gámez, C. Bravo, P. Pintado, R. Pérez, J.L. Santolaya, L. Ortiz-Quintana, J. Santolaya-Forgas.
Título	Sonographic shape of the portal vein-portal sinus anastomosis and birth weight.

Congreso	24th International Congress EUROSON. European Federation of Societies for Ultrasound and Medicine in Biology. Madrid, 22-24 abril de 2012.
Autores	C. Bravo, T. Navarro, F. Gámez, R. Pérez, A. Aguarón, L. Ortiz-Quintana, J de León-Luis.
Título	The fetal cardiovascular system sonographic evaluation algorithm (CASSEAL).

Congreso	24th International Congress EUROSON. European Federation of Societies for Ultrasound and Medicine in Biology. Madrid, 22-24 abril de 2012.
Autores	C. Bravo, F. Gámez, R. Moreno, ML. Liberal, M. Muñoz-Chápuli, P. Pintado, R. Pérez, L. Ortiz-Quintana, J de León-Luis.
Título	Ultrasound assessment of fetal aberrant right subclavian artery in three different views.

Congreso	22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Copenhagen, Dinamarca. 9-13 septiembre de 2012.
Autores	Bravo Arribas C, Gámez Alderete F, Pérez Fernández-Pacheco R, Ortiz Quintana L and De León-Luis J.
Título	Prenatal diagnosis of the fetal aberrant right subclavian artery (ARSA): association with aneuploidies and congenital heart defects.

Congreso	22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Copenhagen, Dinamarca. 9-13 septiembre de 2012.
Autores	Bravo Arribas C, Gámez Alderete F, Pérez Fernández-Pacheco R, Ortiz Quintana L and De León-Luis J.
Título	CASSEAL: fetal cardiovascular system sonographic evaluation algorithm. An extended axial echocardiographic protocol for prenatal diagnosis.

Congreso	22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Copenhagen, Dinamarca. 9-13 septiembre de 2012.
Autores	R. Martínez, C. Bravo, J. De León Luis, F. Gámez, P. Sánchez.
Título	Perinatal results after ultrasound prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein.

9.5. COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES

Congreso	27 Congreso Nacional de Ecografía Obstétrico-Ginecológica. SESEGO. Madrid, 17-19 mayo de 2012.
Autores	Bravo Arribas C, Gámez Alderete F, Álvarez T, Ortiz Quintana L, De León Luis J.
Título	Algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal (ALEESCA)

Congreso	27 Congreso Nacional de Ecografía Obstétrico-Ginecológica. SESEGO. Madrid, 17-19 mayo de 2012.
Autores	Bravo Arribas C, Gámez Alderete F, Antolín Alvarado E, Pérez Fernández-Pacheco R, De León Luis J.
Título	Estudio de la concordancia interobservador en la aplicación del algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal (ALEESCA).

Congreso	27 Congreso Nacional de Ecografía Obstétrico-Ginecológica. SESEGO. Madrid, 17-19 mayo de 2012.
Autores	Muñoz-Chápuli Gutiérrez M, Bravo Arribas C, Gámez Alderete F, Pérez Fernández-Pacheco R, Ortiz Quintana L, De León-Luis J.
Título	Evaluación ecográfica del timo fetal.

Congreso	27 Congreso Nacional de Ecografía Obstétrico-Ginecológica. SESEGO. Madrid, 17-19 mayo de 2012.
Autores	Liberal Vinagre ML, <u>Bravo Arribas C</u> , Gámez Alderete F, Pérez Fernández-Pacheco R, Ortiz Quintana L, De León-Luis J.
Título	Anomalías del corte de cuatro cámaras diagnosticadas en el contexto de la aplicación del algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal (ALEESCA).

10. BIBLIOGRAFÍA

1. T. W. Sadler. Embriología especial: sistema cardiovascular. In *Langman Embriología médica con orientación clínica*, L. W. Wilkins (ed). Editorial Médica Panamericana: Madrid, 2007, 165-202.
2. G. Schoenwolf. Development of the vasculature. In *Larsen's Human Embriology*. Churchill Livingstone, 2009, 407-408.
3. C. Ferencz, J. D. Rubin, R. J. McCarter, J. I. Brenner, C. A. Neill, L. W. Perry, S. I. Hepner and J. W. Downing. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; **121**: 31-36.
4. L. D. Allan, D. C. Crawford, S. K. Chita and M. J. Tynan. Prenatal screening for congenital heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; **292**: 1717-1719.
5. S. Yagel, A. Weissman, Z. Rotstein, M. Manor, J. Hegesh, E. Anteby, S. Lipitz and R. Achiron. Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 1997; **96**: 550-555.
6. M. Abu-Harb, E. Hey and C. Wren. Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1994; **71**: 3-7.
7. J. I. Hoffman and R. Christianson. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1978; **42**: 641-647.
8. A. Rosano, L. D. Botto, B. Botting and P. Mastroiacovo. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 2000; **54**: 660-666.
9. I. D. Young and M. Clarke. Lethal malformations and perinatal mortality: a 10 year review with comparison of ethnic differences. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; **295**: 89-91.
10. L. L. Simpson. Screening for congenital heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; **31**: 51-59. DOI 10.1016/j.ogc.2003.12.001S088985450300127X [pii].
11. L. Allan. Prenatal diagnosis of structural cardiac defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; **145C**: 73-76. DOI 10.1002/ajmg.c.30123.
12. L. Iserin, P. de Lonlay, G. Viot, D. Sidi, J. Kachaner, A. Munnich, S. Lyonnet, M. Vekemans and D. Bonnet. Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies. *Eur J Pediatr* 1998; **157**: 881-884.
13. L. Potocki, W. Bi, D. Treadwell-Deering, C. M. Carvalho, A. Eifert, E. M. Friedman, D. Glaze, K. Krull, J. A. Lee, R. A. Lewis, R. Mendoza-Londono, P. Robbins-Furman, C. Shaw, X. Shi, G. Weissenberger, M. Withers, S. A. Yatsenko, E. H. Zackai, P. Stankiewicz and J. R. Lupski. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet* 2007; **80**: 633-649. DOI S0002-9297(07)61101-X [pii]10.1086/512864.
14. J. de Rubens Figueroa, B. del Pozzo Magana, J. L. Pablos Hach, C. Calderon Jimenez and R. Castrejon Urbina. [Heart malformations in children with Down syndrome]. *Rev Esp Cardiol* 2003; **56**: 894-899. DOI 13051617 [pii].
15. D. Bonnet, A. Coltri, G. Butera, L. Fermont, J. Le Bidois, J. Kachaner and D. Sidi. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999; **99**: 916-918.
16. O. Franklin, M. Burch, N. Manning, K. Sleeman, S. Gould and N. Archer. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; **87**: 67-69.

17. A. Levey, J. S. Glickstein, C. S. Kleinman, S. M. Levasseur, J. Chen, W. M. Gersony and I. A. Williams. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol* 2010; **31**: 587-597. DOI 10.1007/s00246-010-9648-2.
18. S. Menahem and J. Grimwade. Effective counselling of pre-natal diagnosis of serious heart disease--an aid to maternal bonding? *Fetal Diagn Ther* 2004; **19**: 470-474. DOI 80156 [pii] 10.1159/000080156.
19. K. S. Hoehn, G. Wernovsky, J. Rychik, Z. Y. Tian, D. Donaghue, M. A. Alderfer, J. W. Gaynor, A. E. Kazak, T. L. Spray and R. M. Nelson. Parental decision-making in congenital heart disease. *Cardiol Young* 2004; **14**: 309-314. DOI S1047951104003099 [pii] 10.1017/S1047951104003099.
20. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 107-113. DOI 10.1002/uog.2677.
21. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 348-359. DOI 10.1002/uog.12403.
22. Y. Li, Y. Hua, J. Fang, C. Wang, L. Qiao, C. Wan, D. Mu and K. Zhou. Performance of different scan protocols of fetal echocardiography in the diagnosis of fetal congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8**: e65484. DOI 10.1371/journal.pone.0065484PONE-D-13-13010 [pii].
23. B. Khoshnood, C. De Vigan, V. Vodovar, J. Goujard, A. Lhomme, D. Bonnet and F. Goffinet. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. *Pediatrics* 2005; **115**: 95-101. DOI 115/1/95 [pii] 10.1542/peds.2004-0516.
24. J. E. Lee, K. L. Jung, S. E. Kim, S. H. Nam, S. J. Choi, S. Y. Oh, C. R. Roh and J. H. Kim. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: trends in pregnancy termination rate, and perinatal and 1-year infant mortalities in Korea between 1994 and 2005. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; **36**: 474-478. DOI 10.1111/j.1447-0756.2010.01222.xJOG1222 [pii].
25. J. H. Moller, K. A. Taubert, H. D. Allen, E. B. Clark and R. M. Lauer. Cardiovascular health and disease in children: current status. A Special Writing Group from the Task Force on Children and Youth, American Heart Association. *Circulation* 1994; **89**: 923-930.
26. C. A. Warnes, R. Liberthson, G. K. Danielson, A. Dore, L. Harris, J. I. Hoffman, J. Somerville, R. G. Williams and G. D. Webb. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1170-1175. DOI S0735-1097(01)01272-4 [pii].
27. J. M. Oliver Ruiz. [Congenital heart disease in adults: residua, sequelae, and complications of cardiac defects repaired at an early age]. *Rev Esp Cardiol* 2003; **56**: 73-88. DOI 13042345 [pii].
28. Perloff JK and M. PD. Specialized facilities for the comprehensive care of adults with congenital heart disease. In *Congenital heart disease in adults*, C. J. Perloff JK, editors. (ed). WB Saunders: Philadelphia, 2005.
29. A. C. Zomer, I. Vaartjes, C. S. Uiterwaal, E. T. van der Velde, G. J. Sieswerda, E. M. Wajon, K. Plomp, P. F. van Bergen, C. L. Verheugt, E. Krivka, C. J. de Vries, D. J. Lok, D. E. Grobbee and B. J. Mulder. Social burden and lifestyle in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2012; **109**: 1657-1663. DOI 10.1016/j.amjcard.2012.01.397S0002-9149(12)00613-3 [pii].
30. E. H. van Rijen, E. M. Utens, J. W. Roos-Hesselink, F. J. Meijboom, R. T. van Domburg, J. R. Roelandt, A. J. Bogers and F. C. Verhulst. Psychosocial functioning of the adult with congenital heart disease: a 20-33 years follow-up. *Eur Heart J* 2003; **24**: 673-683. DOI S0195668X02007492 [pii].

31. A. D. Dickson. The development of the ductus venosus in man and the goat. *J Anat* 1957; **91**: 358-368.
32. J. A. Sterling and H. Lowenburg. Fetal and Infant Liver Function and Structure. Morphology. *Ann N Y Acad Sci* 1963; **111**: 524-534.
33. D. H. Chinn, R. A. Filly and P. W. Callen. Ultrasonic evaluation of fetal umbilical and hepatic vascular anatomy. *Radiology* 1982; **144**: 153-157.
34. W. M. Marks, R. A. Filly and P. W. Callen. Ultrasonic anatomy of the liver: a review with new applications. *J Clin Ultrasound* 1979; **7**: 137-146.
35. J. Champetier, R. Yver and T. Tomasella. Functional anatomy of the liver of the human fetus: applications to ultrasonography. *Surg Radiol Anat* 1989; **11**: 53-62.
36. T. Kiserud, S. H. Eik-Nes, H. G. Blaas and L. R. Hellevik. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; **338**: 1412-1414.
37. P. Jeanty, R. Romero and J. C. Hobbins. Vascular anatomy of the fetus. *J Ultrasound Med* 1984; **3**: 113-122.
38. G. Mari, B. Uerpaiojkit and J. A. Copel. Abdominal venous system in the normal fetus. *Obstet Gynecol* 1995; **86**: 729-733. DOI 0029-7844(95)00264-R [pii] 10.1016/0029-7844(95)00264-R.
39. Z. Kivilevitch, L. Gindes, H. Deutsch and R. Achiron. In-utero evaluation of the fetal umbilical-portal venous system: two- and three-dimensional ultrasonic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 634-642. DOI 10.1002/uog.7459.
40. A. Czubalski and R. Aleksandrowicz. Connection types between portal vein and portal sinus during foetal life. *Folia Morphol (Warsz)* 2000; **59**: 97-98.
41. S. Yagel, Z. Kivilevitch, S. M. Cohen, D. V. Valsky, B. Messing, O. Shen and R. Achiron. The fetal venous system, part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 741-750. DOI 10.1002/uog.7618.
42. R. Achiron, J. Glaser, I. Gelernter, J. Hegesh and S. Yagel. Extended fetal ecocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *British Medical Journal* 1992; **304**: 671-674.
43. S. J. Yoo, Y. H. Lee, E. S. Kim, H. M. Ryu, M. Y. Kim, H. K. Choi, K. S. Cho and A. Kim. Three-vessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **9**: 173-182. DOI 10.1046/j.1469-0705.1997.09030173.x.
44. S. Yagel, S. M. Cohen and R. Achiron. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 367-369. DOI uog414 [pii]10.1046/j.1469-0705.2001.00414.x.
45. S. Yagel, R. Arbel, E. Y. Anteby, D. Raveh and R. Achiron. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 340-345. DOI 10.1046/j.1469-0705.2002.00801.x [pii]10.1046/j.1469-0705.2002.00801.x.
46. W. Lee. Performance of the basic fetal cardiac ultrasound examination. *J Ultrasound Med* 1998; **17**: 601-607.
47. R. E. Felker, M. S. Cartier, D. S. Emerson and D. L. Brown. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med* 1989; **8**: 669-673.
48. Y. Zalel, R. Gamzu, S. Mashlach and R. Achiron. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn* 2002; **22**: 114-117. DOI 10.1002/pd.257 [pii].

49. J. Y. Cho, J. Y. Min, Y. H. Lee, B. McCrindle, L. K. Hornberger and S. J. Yoo. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 634-638. DOI 10.1002/uog.3979.
50. De Leon-Luis J, Pintado P, Gamez F, Meyer N, Sampson J, Perez R, Ortiz-Quintana L, Mari G and S.-F. J. Relationship between increased fetal anabolism and thymic size: a study in insulin dependent diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: S108-109.
51. J. De Leon-Luis, F. Gamez, P. Pintado, E. Antolin, R. Perez, L. Ortiz-Quintana and J. Santolaya-Forgas. Sonographic measurements of the thymus in male and female fetuses. *J Ultrasound Med* 2009; **28**: 43-48. DOI 28/1/43 [pii].
52. J. De Leon-Luis, J. Santolaya, F. Gamez, P. Pintado, R. Perez and L. Ortiz-Quintana. Sonographic thymic measurements in Down syndrome fetuses. *Prenat Diagn* 2011. DOI 10.1002/pd.2783.
53. F. Gamez, J. De Leon-Luis, P. Pintado, R. Perez, J. N. Robinson, E. Antolin, L. Ortiz-Quintana and J. Santolaya-Forgas. Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 302-307. DOI 10.1002/uog.7578.
54. L. Li, M. O. Bahtiyar, C. S. Buhimschi, L. Zou, Q. C. Zhou and J. A. Copel. Assessment of the fetal thymus by two- and three-dimensional ultrasound during normal human gestation and in fetuses with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 404-409. DOI 10.1002/uog.8853.
55. De Leon-Luis J, Gamez F, Pintado P, Perez-Fernandez R, Ortiz-Quintana L and S.-F. J. P39.05: A study to determine the veracity of the ultrasonographic measurements of the thymus during fetal development. . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 446.
56. DeLeon J, Gamez F, McCullough D, Genc M, Pintado P, Antolin E, Perez R, Ortiz L and S. J. A case control study to determine the effect of prenatal exposure to highly active antiretroviral therapy (HAART) on fetal thymic development. . In *Book A case control study to determine the effect of prenatal exposure to highly active antiretroviral therapy (HAART) on fetal thymic development.* , Editor (ed)^(eds). City, 2009.
57. J. De Leon-Luis, Y. Ruiz, F. Gamez, P. Pintado, Y. Oyelese, A. Pereda, L. Ortiz-Quintana and J. Santolaya-Forgas. Comparison of measurements of the transverse diameter and perimeter of the fetal thymus obtained by magnetic resonance and ultrasound imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011; **33**: 1100-1105. DOI 10.1002/jmri.22547.
58. D. Paladini. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 488-492. DOI 10.1002/uog.8854.
59. R. Chaoui, K. S. Heling, A. S. Lopez, G. Thiel and K. Karl. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 397-403. DOI 10.1002/uog.8952.
60. R. Chaoui, K. S. Heling, N. Sarioglu, M. Schwabe, A. Dankof and R. Bollmann. Aberrant right subclavian artery as a new cardiac sign in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 257-263. DOI S0002937804007033 [pii] 10.1016/j.ajog.2004.06.080.
61. C. Bravo Arribas, F. Gámez Alderete, R. Pérez Fernández-Pacheco, L. Ortiz-Quintana and J. De León-Luis. Diagnosis of isolated fetal aberrant right subclavian artery. *Ginecol Obstet Mex* 2012; **80**: 425-429.
62. C. Bravo, F. Gámez, P. Pintado, R. Pérez, A. Aguarón and J. De Leon-Luis. Prenatal aberrant right subclavian artery: a hereditary malformation? *J Ultrasound Med* 2012; **31**: 813-815. DOI 31/5/813 [pii].

63. C. Bravo, Y. Ruiz, L. Ortiz, F. Gamez and J. De Leon-Luis. Neonatal magnetic resonance imaging as a complementary technique after prenatal diagnosis of an aberrant right subclavian artery. *J Ultrasound Med* 2013; **32**: 721-724. DOI 32/4/721 [pii].
64. R. Chaoui, A. Rake and K. S. Heling. Aortic arch with four vessels: aberrant right subclavian artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 115-117. DOI 10.1002/uog.5240.
65. J. De Leon-Luis, C. Bravo, F. Gamez and L. Ortiz-Quintana. Coronal view as a complementary ultrasound approach for prenatal diagnosis of aberrant right subclavian artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 370-371. DOI 10.1002/uog.11094.
66. E. Quarello and J. S. Carvalho. Prenatal diagnosis of an aberrant right subclavian artery: four vessels arising from the aortic arch? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 492-493; author reply 493-494. DOI 10.1002/uog.6335.
67. K. Heikkila, E. Vuoksima, K. Oksava, A. Saari-Kemppainen and M. Iivanainen. Handedness in the helsinki ultrasound trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 638-642. DOI 10.1002/uog.8962.
68. B. Pellicer, S. Herraiz, E. Taboas, V. Felipo, C. Simon and A. Pellicer. Ultrasound bioeffects in rats: quantification of cellular damage in the fetal liver after pulsed Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 643-648. DOI 10.1002/uog.8842.
69. Salvesen K, Lees C, Abramowicz J, Brezinka C, Ter Haar G, M. K; and B. o. I. S. o. U. i. O. a. G. (ISUOG). ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13 +6-week fetal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37** 628. DOI doi: 10.1002/uog.9026.
70. E. Mavrides, G. Moscoso, J. S. Carvalho, S. Campbell and B. Thilaganathan. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 598-604. DOI 581 [pii]10.1046/j.0960-7692.2001.00581.x.
71. T. P. *Física preuniversitaria*: New York, 2006.
72. F. P. Hadlock, Y. P. Shah, D. J. Kanon and J. V. Lindsey. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 1992; **182**: 501-505.
73. F. P. Hadlock, R. B. Harrist and J. Martinez-Poyer. Fetal body ratios in second trimester: a useful tool for identifying chromosomal abnormalities? *J Ultrasound Med* 1992; **11**: 81-85.
74. B. M. Lester, E. Z. Tronick and T. B. Brazelton. The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures. *Pediatrics* 2004; **113**: 641-667.
75. J. R. Landis and G. G. Koch. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; **33**: 159-174.
76. Armitage P, Berry G and M. JNS. *Statistical Methods in Medical Research*, 1992.
77. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A and L. W. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 116-126. DOI DOI: 10.1002/uog.8831.
78. L. J. Salomon, Z. Alfirevic, C. M. Bilardo, G. E. Chalouhi, T. Ghi, K. O. Kagan, T. K. Lau, A. T. Papageorgiou, N. J. Raine-Fenning, J. Stirnemann, S. Suresh, A. Tabor, I. E. Timor-Tritsch, A. Toi and G. Yeo. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 102-113. DOI 10.1002/uog.12342.
79. J. L. Fleiss, J. T. Bigger, Jr. and L. M. Rolnitzky. The correlation between heart period variability and mean period length. *Stat Med* 1992; **11**: 125-129.

80. D. Paladini, G. Sglavo, G. Pastore, A. Masucci, M. R. D'Armiento and C. Nappi. Aberrant right subclavian artery: incidence and correlation with other markers of Down syndrome in second-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **39**: 191-195. DOI 10.1002/uog.10053.
81. Estudio antropométrico de la población femenina en España.
<http://antropometria.ibv.org/datos-sociologicos.html>.
82. A. Zimmermann, D. Bernuit, C. Gerlinger, M. Schaefer and K. Geppert. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012; **12**: 6. DOI 10.1186/1472-6874-12-6 1472-6874-12-6 [pii].
83. S. E. d. G. y. Obstetricia. Documento de consenso. Parto en presentación de nalgas. In *Book Documento de consenso. Parto en presentación de nalgas.*, Editor (ed)^(eds). City, 2011.
84. C. Bravo, T. Navarro, M. Muñoz-Chápuli, F. Gámez, P. Pintado, R. Pérez, A. Aguarón, L. Ortiz-Quintana and J. De León-Luis. Algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal mediante cortes axiales (ALEESCA). In *Book Algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal mediante cortes axiales (ALEESCA)*, Editor (ed)^(eds). City, 2011.
85. V. Catanzarite, K. Delaney, S. Wolfe, D. Dowling, S. Daneshmand, L. Cousins and D. Poeltler. Targeted mid-trimester ultrasound examination: how does fetal anatomic visualization depend upon the duration of the scan? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 521-526. DOI 10.1002/uog.1953.
86. P. Vergani, S. Mariani, A. Ghidini, R. Schiavina, M. Cavallone, A. Locatelli, N. Strobelt and P. Cerruti. Screening for congenital heart disease with the four-chamber view of the fetal heart. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **167**: 1000-1003.
87. P. Schwarzler, M. V. Senat, D. Holden, J. P. Bernard, T. Masroor and Y. Ville. Feasibility of the second-trimester fetal ultrasound examination in an unselected population at 18, 20 or 22 weeks of pregnancy: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **14**: 92-97. DOI 10.1046/j.1469-0705.1999.14020092.x.
88. F. Gámez, J. De León-Luis, I. Ilic, L. Nieto-Pascual, M. Rodríguez, M. Muñoz, P. Pintado, C. Bravo, R. Pérez and L. Ortiz. Relationship between gestational age and thymus box measurements. In *Book Relationship between gestational age and thymus box measurements*, Editor (ed)^(eds). City, 2011.
89. I. Musilova, M. Kacerovsky, T. Reslova and J. Tosner. Ultrasound measurements of the transverse diameter of the fetal thymus in uncomplicated singleton pregnancies. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; **31**: 766-770. DOI NEL310610A07 [pii].
90. E. Sinkovskaya, A. Abuhamad, S. Horton, R. Chaoui and K. Karl. Fetal left brachiocephalic vein in normal and abnormal conditions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 542-548. DOI 10.1002/uog.11166.
91. M. Borenstein, P. Cavaletto, L. Allan, I. Huggon and K. H. Nicolaides. Aberrant right subclavian artery at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in chromosomally normal and abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 20-24. DOI 10.1002/uog.5226.
92. M. Borenstein, R. Minekawa, V. Zidere, K. H. Nicolaides and L. D. Allan. Aberrant right subclavian artery at 16 to 23 + 6 weeks of gestation: a marker for chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 548-552. DOI 10.1002/uog.7683.
93. A. M. Willruth, N. Dwinger, J. Ritgen, R. Stressig, A. Geipel, U. Gembruch and C. Berg. Fetal Aberrant Right Subclavian Artery (ARSA) - a Potential New Soft Marker in the Genetic Scan? *Ultraschall Med* 2012; **33**: E114-118. DOI 10.1055/s-0029-1245935.

94. H. Yazicioglu, O. Sevket, H. Akin, M. Aygun, O. N. Ozyurt and A. Karahasanoglu. Aberrant right subclavian artery in Down syndrome fetuses. *Prenat Diagn* 2013; **33**: 209-213. DOI 10.1002/pd.4042.
95. Y. Zalel, R. Achiron, S. Yagel and Z. Kivilevitch. Fetal aberrant right subclavian artery in normal and Down syndrome fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 25-29. DOI 10.1002/uog.5230.
96. H. Zapata, J. E. Edwards and J. L. Titus. Aberrant right subclavian artery with left aortic arch: associated cardiac anomalies. *Pediatr Cardiol* 1993; **14**: 159-161.
97. R. Chaoui, G. Thiel and K. S. Heling. Prevalence of an aberrant right subclavian artery (ARSA) in normal fetuses: a new soft marker for trisomy 21 risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 356.
98. G. Rembouskos, U. Passamonti, V. De Robertis, A. Tempesta, G. Campobasso, G. Volpe, M. Gentile and P. Volpe. Aberrant right subclavian artery (ARSA) in unselected population at first and second trimester ultrasonography. *Prenat Diagn* 2012: 1-8. DOI 10.1002/pd.3942.
99. G. R. DeVore, A. L. Medearis, M. B. Bear, J. Horenstein and L. D. Platt. Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 1993; **12**: 659-663.
100. G. Haugen, T. Kiserud, K. Godfrey, S. Crozier and M. Hanson. Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**: 599-605. DOI 10.1002/uog.1744.
101. O. Kilavuz, K. Vetter, T. Kiserud and P. Vetter. The left portal vein is the watershed of the fetal venous system. *J Perinat Med* 2003; **31**: 184-187. DOI 10.1515/JPM.2003.025.
102. C. Votino, T. Cos, B. Strizek, H. Dessy and J. C. Jani. First trimester fetal echocardiography: where are we now? *Minerva Ginecol* 2012; **64**: 375-386. DOI R09123417 [pii].
103. P. Volpe, V. De Robertis, G. Campobasso, A. Tempesta, G. Volpe and G. Rembouskos. Diagnosis of congenital heart disease by early and second-trimester fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 2012; **31**: 563-568. DOI 31/4/563 [pii].
104. A. Khalil and K. H. Nicolaides. Fetal heart defects: Potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013. DOI S1744-165X(13)00034-6 [pii] 10.1016/j.siny.2013.05.004.
105. S. Yagel, Z. Kivilevitch, S. M. Cohen, D. V. Valsky, B. Messing, O. Shen and R. Achiron. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 93-111. DOI 10.1002/uog.7622.
106. F. Vinals, F. Heredia and A. Giuliano. The role of the three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 358-367. DOI 10.1002/uog.882.
107. H. Gardiner and R. Chaoui. The fetal three-vessel and tracheal view revisited. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013. DOI S1744-165X(13)00008-5 [pii] 10.1016/j.siny.2013.01.007.
108. R. Chaoui, K. D. Kalache, K. S. Heling, C. Tennstedt, C. Bommer and H. Korner. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 546-552. DOI 10.1046/j.1469-0705.2002.00864.x [pii] 10.1046/j.1469-0705.2002.00864.x.
109. R. Bataeva, H. Bellsham-Revell, V. Zidere and L. D. Allan. Reliability of fetal thymus measurement in prediction of 22q11.2 deletion: a retrospective study using four-dimensional

- spatiotemporal image correlation volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 172-176. DOI 10.1002/uog.11194.
110. L. F. Donnelly, R. J. Fleck, P. Pacharn, M. A. Ziegler, B. L. Fricke and R. T. Cotton. Aberrant subclavian arteries: cross-sectional imaging findings in infants and children referred for evaluation of extrinsic airway compression. *AJR Am J Roentgenol* 2002; **178**: 1269-1274.
111. J. E. Edwards. Malformations of the aortic arch system manifested as vascular rings. *Lab Invest* 1953; **2**: 56-75.
112. A. Gul, A. Corbacioglu, I. T. Bakirci and Y. Ceylan. Associated anomalies and outcome of fetal aberrant right subclavian artery. *Arch Gynecol Obstet* 2012; **285**: 27-30. DOI 10.1007/s00404-011-1907-9.
113. P. D. Kent and T. H. Poterucha. Images in clinical medicine. Aberrant right subclavian artery and dysphagia lusoria. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1637. DOI 10.1056/NEJMicm010093 346/21/1637 [pii].
114. R. Rauch, A. Rauch, A. Koch, S. Zink, R. Kaulitz, M. Girisch, H. Singer and M. Hofbeck. Laterality of the aortic arch and anomalies of the subclavian artery-reliable indicators for 22q11.2 deletion syndromes? *Eur J Pediatr* 2004; **163**: 642-645. DOI 10.1007/s00431-004-1518-6.
115. R. Achiron, J. Hegesh, S. Yagel, S. Lipitz, S. B. Cohen and Z. Rotstein. Abnormalities of the fetal central veins and umbilico-portal system: prenatal ultrasonographic diagnosis and proposed classification. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16**: 539-548. DOI uog220 [pii] 10.1046/j.1469-0705.2000.00220.x.
116. S. Blazer, E. Z. Zimmer and M. Bronshtein. Persistent intrahepatic right umbilical vein in the fetus: a benign anatomic variant. *Obstet Gynecol* 2000; **95**: 433-436. DOI S0029-7844(99)00564-5 [pii].
117. L. M. Hill, A. Mills, C. Peterson and D. Boyles. Persistent right umbilical vein: sonographic detection and subsequent neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1994; **84**: 923-925.
118. O. Shen, O. P. Tadmor and S. Yagel. Prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **8**: 31-33. DOI 10.1046/j.1469-0705.1996.08010031.x.
119. J. Weichert, D. Hartge, U. Germer, R. Axt-Flidner and U. Gembruch. Persistent right umbilical vein: a prenatal condition worth mentioning? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 543-548. DOI 10.1002/uog.7764.
120. I. Wolman, I. Gull, G. Fait, R. Amster, M. J. Kupferminc, J. B. Lessing and A. J. Jaffa. Persistent right umbilical vein: incidence and significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 562-564. DOI 678 [pii] 10.1046/j.1469-0705.2002.00678.x.
121. R. Martinez, F. Gamez, C. Bravo, P. Sanchez, C. Orizales, L. Ortiz and J. De Leon-Luis. Perinatal outcome after ultrasound prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013. DOI S0301-2115(12)00583-0 [pii] 10.1016/j.ejogrb.2012.12.019.
122. T. Y. Fung, T. N. Leung, T. Y. Leung and T. K. Lau. Fetal intra-abdominal umbilical vein varix: what is the clinical significance? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 149-154. DOI 10.1002/uog.1815.
123. A. Rahemtullah, E. Lieberman, C. Benson and M. E. Norton. Outcome of pregnancy after prenatal diagnosis of umbilical vein varix. *J Ultrasound Med* 2001; **20**: 135-139.
124. T. Navarro-Gonzalez, C. Bravo-Arribas, R. P. Fernandez-Pacheco, F. Gamez-Alderete and J. de Leon-Luis. [Perinatal outcome after prenatal diagnosis of intra-abdominal umbilical vein varix]. *Ginecol Obstet Mex* 2013; **81**: 140-145.

125. D. Mankuta, M. Nadjari and G. Pomp. Isolated fetal intra-abdominal umbilical vein varix: clinical importance and recommendations. *J Ultrasound Med* 2011; **30**: 273-276. DOI 30/2/273 [pii].
126. M. Bas-Lando, R. Rabinowitz, A. Samueloff, B. Latinsky, M. S. Schimmel, O. Chen and S. Grisaru-Granovsky. The prenatal diagnosis of isolated fetal varix of the intra-abdominal umbilical vein is associated with favorable neonatal outcome at term: a case series. *Arch Gynecol Obstet* 2013. DOI 10.1007/s00404-013-2743-x.
127. M. A. Ochoa Torres, R. J. Hernandez Herrera, J. Hernandez Gerardo, S. A. Luna Garcia and Y. M. Padilla Martinez. [Prenatal diagnosis of fetal cardiac defect]. *Ginecol Obstet Mex* 2007; **75**: 509-514.
128. P. Martinez Oloron, C. Romero Ibarra and V. Alzina de Aguilar. [Incidence of congenital heart disease in navarra (1989-1998)]. *Rev Esp Cardiol* 2005; **58**: 1428-1434. DOI 13082541 [pii].
129. G. Bosi, G. Garani, M. Scorrano and E. Calzolari. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J Pediatr* 2003; **142**: 690-698. DOI S0022-3476(03)00188-4 [pii]10.1067/mpd.2003.243.
130. A. Galindo, A. Mendoza, J. Arbues, A. Graneras, D. Escribano and O. Nieto. Conotruncal anomalies in fetal life: accuracy of diagnosis, associated defects and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; **146**: 55-60. DOI 10.1016/j.ejogrb.2009.04.032 S0301-2115(09)00307-8 [pii].
131. D. Paladini, M. Rustico, T. Todros, S. Palmieri, P. Gaglioti, A. Benettoni, M. G. Russo, E. Chiappa and G. D'Ottavio. Conotruncal anomalies in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **8**: 241-246. DOI 10.1046/j.1469-0705.1996.08040241.x.
132. S. Sivanandam, J. S. Glickstein, B. F. Printz, L. D. Allan, K. Altmann, D. E. Solowiejczyk, L. Simpson, A. Perez-Delboy and C. S. Kleinman. Prenatal diagnosis of conotruncal malformations: diagnostic accuracy, outcome, chromosomal abnormalities, and extracardiac anomalies. *Am J Perinatol* 2006; **23**: 241-245. DOI 10.1055/s-2006-939535.
133. C. Berg, M. Knuppel, A. Geipel, T. Kohl, M. Krapp, G. Knopfle, U. Germer, M. Hansmann and U. Gembruch. Prenatal diagnosis of persistent left superior vena cava and its associated congenital anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 274-280. DOI 10.1002/uog.2704.
134. I. Steinberg, W. Dubilier, Jr. and D. S. Lukas. Persistence of left superior vena cava. *Dis Chest* 1953; **24**: 479-488.
135. R. S. Fraser, J. Dvorkin, R. E. Rossall and R. Eidem. Left superior vena cava: a review of associated congenital heart lesions, catheterization data and roentgenologic findings. *Am J Med* 1961; **31**: 711-716.
136. S. B. Cherian, B. R. Ramesh and S. Madhyastha. Persistent left superior vena cava. *Clin Anat* 2006; **19**: 561-565. DOI 10.1002/ca.20267.
137. A. Galindo, F. Gutierrez-Larraya, D. Escribano, J. Arbues and J. M. Velasco. Clinical significance of persistent left superior vena cava diagnosed in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 152-161. DOI 10.1002/uog.4045.
138. T. Tongsong, F. Tongprasert, K. Srisupundit and S. Luewan. The complete three-vessel view in prenatal detection of congenital heart defects. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 23-29. DOI 10.1002/pd.2404.
139. C. Berg, F. Bender, M. Soukup, A. Geipel, R. Axt-Flidner, J. Breuer, U. Herberg and U. Gembruch. Right aortic arch detected in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 882-889. DOI 10.1002/uog.3883.

140. A. Galindo, O. Nieto, M. T. Nieto, M. O. Rodriguez-Martin, I. Herraiz, D. Escribano and M. A. Granados. Prenatal diagnosis of right aortic arch: associated findings, pregnancy outcome, and clinical significance of vascular rings. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 975-981. DOI 10.1002/pd.2327.
141. V. Zidere, E. G. Tsapakis, I. C. Huggon and L. D. Allan. Right aortic arch in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 876-881. DOI 10.1002/uog.3841.
142. D. B. McElhinney, B. J. Clark, 3rd, P. M. Weinberg, M. L. Kenton, D. McDonald-McGinn, D. A. Driscoll, E. H. Zackai and E. Goldmuntz. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 2114-2119. DOI S0735-1097(01)01286-4 [pii].
143. A. Cromi, F. Ghezzi, R. Raffaelli, V. Bergamini, G. Siesto and P. Bolis. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 421-426. DOI 10.1002/uog.6320.
144. E. Di Naro, A. Cromi, F. Ghezzi, L. Raio, S. Uccella, V. D'Addario and G. Loverro. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 153-159. DOI S0002-9378(05)00715-5 [pii] 10.1016/j.ajog.2005.05.036.
145. D. P. Eviston, A. E. Quinton, R. J. Benzie, M. J. Peek, A. Martin and R. K. Nanan. Impaired fetal thymic growth precedes clinical preeclampsia: a case-control study. *J Reprod Immunol* 2012; **94**: 183-189. DOI 10.1016/j.jri.2012.04.001S0165-0378(12)00555-4 [pii].
146. K. Karl, K. S. Heling, A. Sarut Lopez, G. Thiel and R. Chaoui. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 412-417. DOI 10.1002/uog.11068.
147. E. Olearo, M. Oberto, G. Ogge, G. Botta, C. Pace, P. Gaglioti and T. Todros. Thymic volume in healthy, small for gestational age and growth restricted fetuses. *Prenat Diagn* 2012; **32**: 662-667. DOI 10.1002/pd.3883.
148. D. Sauce and V. Appay. Altered thymic activity in early life: how does it affect the immune system in young adults? *Curr Opin Immunol* 2011; **23**: 543-548. DOI 10.1016/j.coi.2011.05.001S0952-7915(11)00055-0 [pii].
149. B. Thilaganathan, D. Tsakonas and K. Nicolaides. Abnormal fetal immunological development in Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; **100**: 60-62.
150. N. Prada, M. Nasi, L. Troiano, E. Roat, M. Pinti, E. Nemes, E. Lugli, R. Ferraresi, L. Ciacci, D. Bertoni, O. Biagioni, M. Gibertoni, C. Cornia, L. Meschiari, E. Gramazio, M. Mariotti, U. Consolo, F. Balli and A. Cossarizza. Direct analysis of thymic function in children with Down's syndrome. *Immun Ageing* 2005; **2**: 4. DOI 1742-4933-2-4 [pii] 10.1186/1742-4933-2-4.
151. A. C. Ferguson. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr* 1978; **93**: 52-56.
152. D. I. Phillips, D. J. Barker and C. Osmond. Infant feeding, fetal growth and adult thyroid function. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; **129**: 134-138.
153. D. I. Phillips, C. Cooper, C. Fall, L. Prentice, C. Osmond, D. J. Barker and B. Rees Smith. Fetal growth and autoimmune thyroid disease. *Q J Med* 1993; **86**: 247-253.
154. T. W. McDade, M. A. Beck, C. W. Kuzawa and L. S. Adair. Prenatal undernutrition and postnatal growth are associated with adolescent thymic function. *J Nutr* 2001; **131**: 1225-1231.
155. P. Toti, C. De Felice, M. Stumpo, K. Schurfeld, L. Di Leo, R. Vatti, G. Bianciardi, G. Buonocore, T. A. Seemayer and P. Luzi. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. *Hum Pathol* 2000; **31**: 1121-1128. DOI S0046817700565976 [pii].

-
156. I. Musilova, H. Hornychova, M. Kostal, B. Jacobsson and M. Kacerovsky. Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes. *J Clin Ultrasound* 2013. DOI 10.1002/jcu.22027.
157. Santolya-Forgas J, De León J, Gamez F, Perez R, Antolin E, Pintado P and O. L. Fetal thymic involution can be used as an indicator of intrauterine infection in patients with preterm premature rupture of membranes (pPROM). *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**: S 109.
158. Y. Yinon, Y. Zalel, B. Weisz, S. Mazaki-Tovi, E. Sivan, E. Schiff and R. Achiron. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 639-643. DOI 10.1002/uog.4022.
159. D. M. McDonald-McGinn and K. E. Sullivan. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011; **90**: 1-18. DOI 10.1097/MD.0b013e318206046900005792-201101000-00001 [pii].
160. Yagel S, Silverman NH and G. U. Fetal Cardiology: embryology, genetics, physiology, ecocardiographic evaluation, diagnosis and perinatal management of cardiac disease. In *Book Fetal Cardiology: embryology, genetics, physiology, ecocardiographic evaluation, diagnosis and perinatal management of cardiac disease*, Editor (ed)^(eds). Informa Healthcare USA: City, 2009, p 330-341.
161. B. D. Byers, N. Goharkhay, J. Mateus, K. K. Ward, M. B. Munn and T. S. Wen. Pregnancy outcome after ultrasound diagnosis of fetal intra-abdominal umbilical vein varix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 282-286. DOI 10.1002/uog.6233.
162. T. M. Swanson, E. S. Selamet Tierney, W. Tworetzky, F. Pigula and D. B. McElhinney. Truncus arteriosus: diagnostic accuracy, outcomes, and impact of prenatal diagnosis. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 256-261. DOI 10.1007/s00246-008-9328-7.
163. Entezami M, Liepe L, Lebek H, Albig M and H. A. 125 single examiner cases of ARSA – additional malformations and chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 117.
164. R. Chaoui, G. Thiel and K. Heling. Prevalence of a right subclavian artery (ARSA) in fetuses with chromosomal aberrations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 414-415.
165. Chaoui R, Sarut Lopez A, Bergann A and H. K. S. Aberrant right subclavian artery (ARSA) in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 177-284.